

MALADIE DE BESNIER-BOECK-SCHAUMANN FAMILIALE ET SYNDROME DE WEBER-CHRISTIAN

(A PROPOS D'UN CAS)

Thèse

pour le Doctorat en Médecine

Présentée et Soutenue Publiquement

Le 27 Juin 1974

par

Jean-Louis DECAUX

Président du Jury : Mr le Professeur MIZON
Juges : Mr le Professeur SMADJA
: Mr le Professeur LESBRE
: Mr le Professeur GENTIT

**MALADIE DE BESNIER-BOECK-SCHAUMANN FAMILIALE
ET SYNDROME DE WEBER-CHRISTIAN**

(A PROPOS D'UN CAS)

Thèse

pour le Doctorat en Médecine

Présentée et Soutenue Publiquement

Le 27 Juin 1974

par

Jean-Louis DECAUX

Président du Jury : Mr le Professeur MIZON
Juges : Mr le Professeur SMADJA
: Mr le Professeur LESBRE
: Mr le Professeur GENTIT

A ma Femme

A Notre Père avec la reconnaissance de mon Amour .

Monsieur le Professeur MATH

A mon Fils .

Professeur à Titre Personnel de Pharmacologie

Médecin des Hôpitaux - Chef de Service

Chevalier des Palmes Académiques

A mes Parents

vous m'avez permis de réaliser ces études . Puissiez vous
trouver ici un faible témoignage de mon affection et de ma
reconnaissance .

A mes Soeurs .

Pendant nos années d'études , vous
avez admiré votre compréhension , votre
dévouement auprès du malade et votre assai-
gnement de grande valeur .

A toute ma Famille .

Vous vous donnez une grande part de
notre formation clinique médicale . Vous
nous avez toujours réservé un accueil bien-
veillant et sympathique .

A tous mes Amis .

Vous avez bien voulu nous assister
de travail et nous en confier la remarquable
observation .

Puisse vous trouver ici le reflet
de notre gratitude et de notre profond respect .

Digitized by the Internet Archive
in 2026

A Notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur MIZON

Professeur à Titre Personnel de Thérapeutique

Médecin des Hôpitaux - Chef de Service

Chevalier des Palmes Académiques

Pendant nos années d'études , nous avons admiré votre compréhension , votre dévouement auprès du malade et votre enseignement de grande valeur .

Nous vous devons une grande part de notre formation clinique médicale . Vous nous avez toujours réservé un accueil bienveillant et sympathique .

Vous avez bien voulu nous suggérer ce travail et nous en confier la remarquable observation .

Puissiez vous trouver ici le témoin de notre gratitude et de notre profond respect .

A Monsieur le Professeur SMADJA

Professeur d'Anatomie Pathologique

Biologiste des Hôpitaux

Chevalier des Palmes Académiques

Vous nous avez avec beaucoup de bienveillance
enseigné l'Anatomie-Pathologique au début de nos
études . Nous vous en sommes vivement reconnais-
sant .

Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger
ce travail . Soyez assuré de toute notre gratitude .

A Monsieur le Professeur LESBRE

Maître de Conférence Agrégé de Médecine Interne

Médecin des Hôpitaux

Nous sommes très honoré de votre présence
dans ce jury .

Nous vous prions de trouver ici , l'expression
de notre respectueuse considération pour l'intérêt
que vous avez bien voulu porter à ce travail .

A Monsieur le Professeur GENTIT

Maître de Conférence Agrégé de Médecine Interne

Médecin des Hôpitaux

Nous vous remercions vivement pour vos conseils et l'aide que vous nous avez apportés dans la réalisation de cette thèse .

Vous avez accepté avec beaucoup d'amabilité de bien vouloir juger ce travail .

Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre profond attachement et de toute notre sympathie .

A NOS MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

En remerciement pour leur enseignement .

INTRODUCTION

Nous rapportons l'observation d'une malade associant une maladie de WEBER-CHRISTIAN et une maladie de BÉSNIER-BOECK-SCHAUMANN de type familial .

Il nous a paru intéressant , après avoir fait le rappel clinique et paraclinique de ces deux affections , de discuter les deux éléments particuliers de notre observation .

Dans un premier temps , nous avons repris le problème de la sarcoïdose familiale en raison de l'intérêt que présente cette forme dans l'explication physio-pathogénique de la maladie .

Ensuite , après avoir étudié la maladie et le syndrome de WEBER-CHRISTIAN , nous avons essayé de retrouver un dénominateur commun permettant d'expliquer l'association morbide de notre malade .

OBSERVATION PERSONNELLE

Madame D . . , âgée de 36 ans , est hospitalisée le 20 janvier 1973 , en raison de l'exacerbation d'un syndrome arthralgique évoluant depuis deux ans , et surtout en raison de l'apparition récente de nodosités au niveau des membres inférieurs .

L'interrogatoire de cette femme nous permet de retrouver des antécédents personnels assez nombreux :

- une fracture du rocher gauche , il y a 18 ans ,
- une appendicectomie, il y a 15 ans ,
- un avortement spontané , il y a 12 ans ,
- l'apparition de coliques néphrétiques , peu fréquentes , depuis 5 à 6 ans ,
- des angines fréquentes à répétition depuis 6 ans ,
- enfin , cette malade a eu 3 enfants , tous en bonne santé .

Par ailleurs cet interrogatoire permet de préciser l'évolution des symptômes qui ont conduit à l'hospitalisation :

- le début remonte à 1971 avec l'apparition de rachialgies assez importantes , de prédominance lombaire , irradiant vers les deux membres inférieurs .

Secondairement apparaissent des arthralgies diffuses et fugaces au niveau des mains , des coudes , des genoux et des chevilles . Ces douleurs articulaires sont essentiellement diurnes , majorées par la fatigue , puis deviennent chroniques avec un maximum matinal .

- Depuis 6 semaines , cette symptomatologie jusqu'alors relativement stable , s'aggrave . La malade souffre de poly-arthralgies fixes , d'in-

- tensité maxima nocturne , régressant peu pendant la journée .
- Trois semaines avant l'hospitalisation , sont apparues des nodosités sous-cutanées .
- D'abord localisées aux jambes et aux avant-bras , leur nombre augmente progressivement et elles s'étendent au niveau des cuisses et des bras .
- Ces nodosités , d'aspect blanchâtre et simplement sensibles au début , deviennent en trois à quatre jours nettement plus douloureuses , rouges et inflammatoires .
- Dans le même temps , Mme D . . note une altération importante de son état général avec un amaigrissement (6 kgs en quelques semaines) et une hyperthermie modérée à 38-38°5 .

L'examen clinique de cette jeune femme est pauvre en dehors des phénomènes articulaires et cutanés .

- Sur le plan cardiovasculaire , on ne note aucun signe fonctionnel . Il n'existe pas de douleur thoracique , pas de dyspnée . A l'auscultation cardiaque le rythme est régulier , les bruits du coeur sont bien frappés et non modifiés . Les pouls périphériques sont normalement perçus et la tension artérielle est à 11/7 .
 - Au point de vue respiratoire , on observe une toux discrète , sèche , mais l'examen physique est normal .
 - Sur le plan digestif , il n'y a pas de symptomatologie oesophago-gastrique , ni de trouble du transit intestinal .
- La malade signale toutefois de fréquentes douleurs au niveau de la fosse iliaque gauche . Celles ci sont isolées , sans signe physique particulier . Enfin , l'examen de l'abdomen ne révèle pas d'hépatomégalie , ni de signe en faveur d'une atteinte pancréatique .

- L' 'appareil spléno-ganglionnaire' , ne révèle aucune modification pathologique lors de l'examen clinique .
- Les arthralgies , qui ont motivé l'hospitalisation , sont diffuses et fugaces , atteignent toutes les articulations . A maximum nocturne , elles régressent peu pendant la journée . L'examen clinique des articulations douloureuses est pauvre : les modifications inflammatoires objectives sont très modérées .
- Sur le plan neurologique , en dehors de céphalées fréquentes évoluant depuis la fracture du rocher , il n'est relevé aucun élément pathologique . On note seulement des réflexes ostéo-tendineux vifs et amples aux membres inférieurs mais ceci de façon bilatérale et symétrique . L'étude des paires crâniennes est normale .

Devant cet examen clinique que l'on peut considérer comme normal en dehors des arthralgies , des nodosités sous-cutanées et de l'altération de l'état général , on est amené à effectuer des examens complémentaires :

1° En premier lieu , un bilan radiographique

a) L'étude du rachis montre :

- .une scoliose modérée à convexité droite centrée sur D4 .
- .une discrète ostéoporose diffuse associée à des signes d'arthrose débutante .

b) Le bilan radiologique des articulations :

il ne révèle aucune anomalie au niveau des genoux , des coudes et des mains .

c) Les radiographies thoraciques montrent :

- . une accentuation de la trame conjonctivo-vasculaire au niveau de la base droite .
- . mais surtout le médiastin moyen apparaît élargi , essentiellement à gauche . Ses contours sont nets et polycycliques évoquant

la présence d'adénopathies (photos 1 et 2) .

. cet aspect est précisé par une étude tomographique comportant en particulier des incidences de FRAIN . Ces incidences confirment l'existence de volumineuses adénopathies inter-bronchiques bilatérales à prédominance gauche (photo 3) .

2° Le bilan hématologique

montre une hyperleucocytose à 11.600 G.B. par mm³ avec neutrophilie . La vitesse de sédimentation est élevée : 87 à la première heure et 115 à la deuxième heure .

3° Le bilan biologique

a) il n'y a pas de désordre ionique , la glycémie se situe à 1,16 g/l le taux des protéines est de 68 g/l et l'électrophorèse des protéines sériques montre une augmentation des alpha 1 globulines à 9 % et des alpha 2 globulines à 20 % .

Les séro-mucoïdes , enfin , sont nettement augmentées à 660 mg/l ainsi que l'indice d'haptoglobines : 2,85 .

b) en raison des antécédents d'angines à répétition , nous déterminons :

- le taux des antistreptolysines qui est normal à 50 unités/ml .
- la recherche de la C-réactive-protéine est négative .

c) les tests biologiques à la recherche d'une possible connectivite se révèlent normaux :

- test au Latex négatif .
- réaction de WAALER-ROSE négative .
- recherche d'auto-anticorps négative .
- recherche de cellules de HARGRAVES négative
- recherche du facteur d'HASERICK négative .

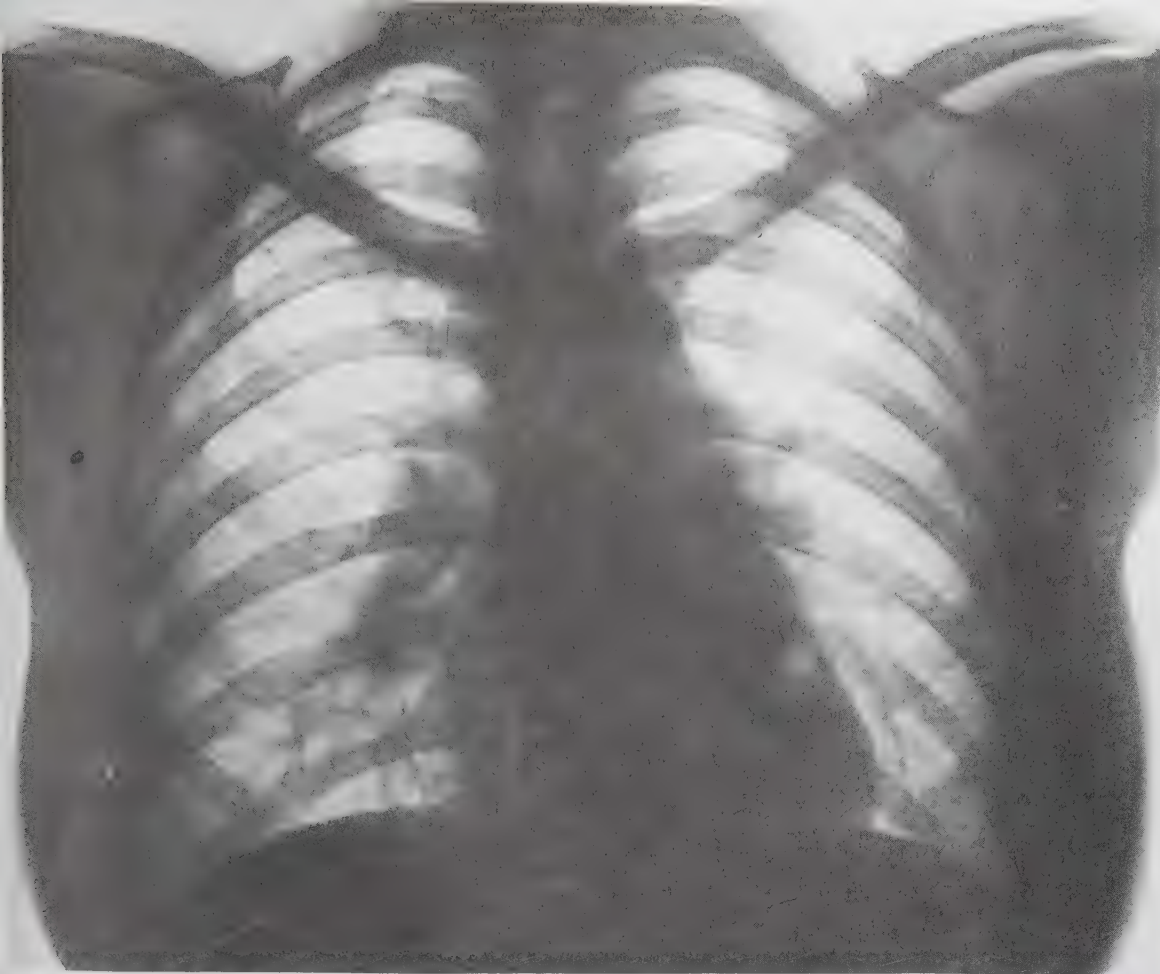


Photo 1



Photo 2



Photo 3

d) Enfin les recherches de B.K. se sont toujours révélées négatives tout comme les cuti et intra-dermo réactions .

En résumé , les bilans cliniques et para-cliniques ne permettant pas de rattacher les nodosités sous-cutanées à une étiologie précise , nous décidons de pratiquer une biopsie de l'une d'entre elles .

L'étude anatomo-pathologique réalisée par le Professeur SMADJA permet d'affirmer une maladie de WEBER-CHRISTIAN . En effet :

" le prélèvement remis au laboratoire est bordé en surface par un épiderme sans anomalie . La lésion siège au niveau de la région superficielle de l'hypoderme : elle est constituée par un granulome riche en cellules géantes et en éléments lympho-histiocytaires développés dans un tissu fibreux et au contact d'une graisse , qui de place en place présente quelques zones de nécrose .

Il pourrait s'agir d'une stéato-nécrose et le contexte clinique permet d'évoquer une maladie de WEBER-CHRISTIAN " .

Dès lors nous complétons les explorations paracliniques en réalisant :

- un bilan pancréatique :

- . l'amyasémie est normale , évoluant au cours des différents dosages entre 16 et 32 unités Wohlgemuth .
- . l'amyasurie est discrètement augmentée et son taux le plus élevé est de 128 unités Wohlgemuth .
- . l'activité lipasique du sérum est toujours normale lors des différents dosages .
- . l'hyperglycémie provoquée est également normale avec une flèche à 1,57 g/l après une heure .

- un transit oeso-gastro-duodénal est aussi réalisé ; il ne montre pas de déformation , ni d'autre atteinte digestive .

- un bilan hépatique :

- les tests de floculation sont perturbés :

Mac Lagan : 18 U.Vernes

Kunkel : 22 U.Vernes

Gros : 1,4 ml

- les transaminases sont relativement élevées :

T.G.O. : 58 U./ml

T.G.P. : 95 U./ml

- le taux des phosphatases alcalines , quant à lui , évolue entre 12 et 24,8 unités Bodansky .
- la bilirubine totale : 4 mg/l , et la bilirubine indirecte : 3 mg/l , ne sont pas modifiées .

Au total , Mme D . . est donc atteinte d'une maladie de WEBER-CHRISTIAN , s'accompagnant de manifestations générales associant des polyarthralgies diffuses , une altération importante de l'état général et des adénopathies médiastinales .

Cette association nous fait évoquer une pathologie générale dont la signification étiologique n'apparaît pas malgré la multiplication des investigations paracliniques . C'est pourquoi nous décidons de pratiquer une laparotomie exploratrice afin d'étudier le pancréas , de rechercher des adénopathies sous-diaphragmatiques et de réaliser une biopsie hépatique .

Cette intervention réalisée par le Professeur Agrégé PIETRI , permet de vérifier l'intégrité du foie et du pancréas , mais fait apparaître des adénopathies mésentériques assez volumineuses . Les prélèvements remis au laboratoire montrent :

- " un ganglion mésentérique sans anomalie .
- une biopsie hépatique qui présente un discret infiltrat inflammatoire des espaces portes .
- un fragment de peau dont l'hypoderme est le siège de très discrètes lésions de stéato-nécrose " . (Professeur SMADJA)

C'est alors que reprenant l'interrogatoire de la malade , nous apprenons que son frère a été traité , un an auparavant , pour une maladie de BESNIER BOECK-SCHAUMANN .

Nous devons au Docteur L.TEYSSIER , médecin assistant dans le Service du Professeur LESOBRE , le résumé de l'observation de ce malade :

" Ce menuisier est adressé dans le service après découverte , lors d'un examen radiologique systématique , d'opacités réticulonodulaires occupant les deux champs pulmonaires de haut en bas , sans adénopathie hilare identifiable .

Cet homme jeune n'a été soumis à aucun risque de pneumoconiose , n'a aucun trouble fonctionnel , son état général est excellent et toutes les tuberculino-réactions sont négatives y compris l'I.D.R. à 50 U.

La bronchoscopie réalisée le 9 juin 1972 par le Docteur MORELEC montre une muqueuse bronchique un peu rouge mais aucune autre anomalie n'est notée . La biopsie de l'éperon lobaire moyen : " lésions folliculaires épithélioïdes et giganto-cellulaires dans le chorion de la muqueuse bronchique , aspect compatible avec le diagnostic de Sarcoïdose " .

L'épreuve d'hyper-calcémie provoquée a été très anormale . Calcémie à 101 mg avant l'épreuve , à 132 après 15 mn , à 114 mg/l après 4 heures

Le diagnostic de Sarcoïdose est retenu " .

Il est alors décidé de pratiquer une réaction de KVEIM chez Mme D
Les résultats en sont les suivants : " les coupes en série montrent dans le derme

plusieurs follicules épithélioïdes et géant-cellulaires . Test de KVEIM positif".

Dès lors , la malade est soumise à une thérapeutique associant la corticothérapie et l'Isoniazide . Sous l'influence de ce traitement , l'état général s'améliore et l'on assiste à une reprise pondérale . Les manifestations fonctionnelles poly-arthralgiques s'estompent en quelques semaines et les nodosités sous-cutanées régressent sans laisser de cicatrices .

Les contrôles biologiques montrent :

- une V.S. à 10/25
- une leucocytose à 7.700 G.B. dont : 57 % de polynucléaires neutrophiles
2 % de polynucléaires éosinophiles
30 % de lymphocytes
11 % de monocytes
- l'amylasémie est toujours normale .
- le bilan hépatique n'est pas perturbé et les phosphatases alcalines en particulier sont normales .

Sur le plan radiographique , les clichés thoraciques montrent une régression des adénopathies médiastinales , mais l'apparition des signes parenchymateux de la maladie de BESNIER-BOECK-SCHAUMANN sous la forme d'une infiltration réticulo-nodulaire diffuse prédominant à droite , donnant un aspect de miliaire (photo 4) .

Actuellement la malade va bien , la radiographie thoracique donne une image normale (photos 5 , 6) . Mme D . . est toutefois toujours sous corticothérapie à la dose de 16 mg de Méthyl-Prednisolone par jour .

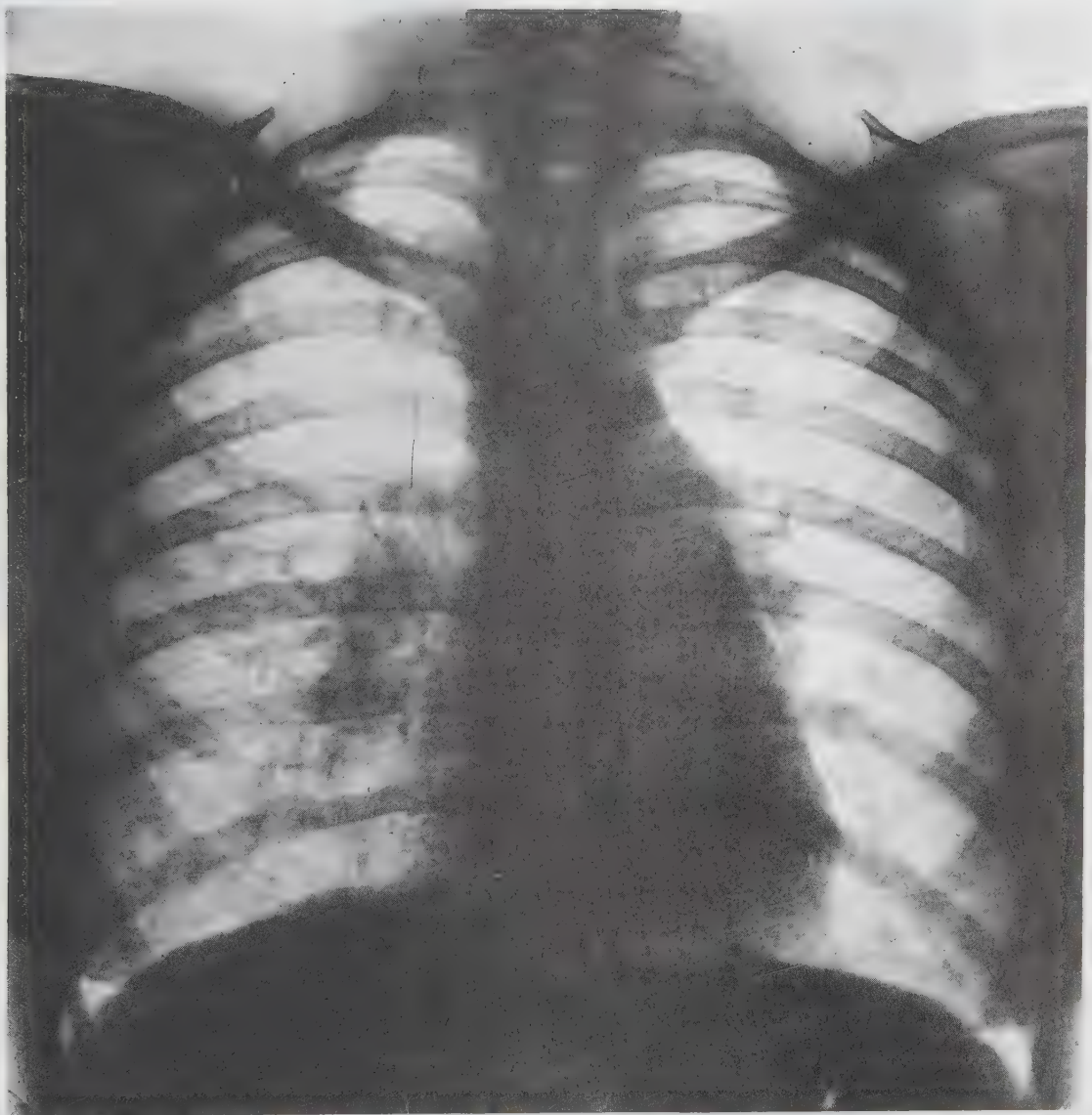


Photo 4

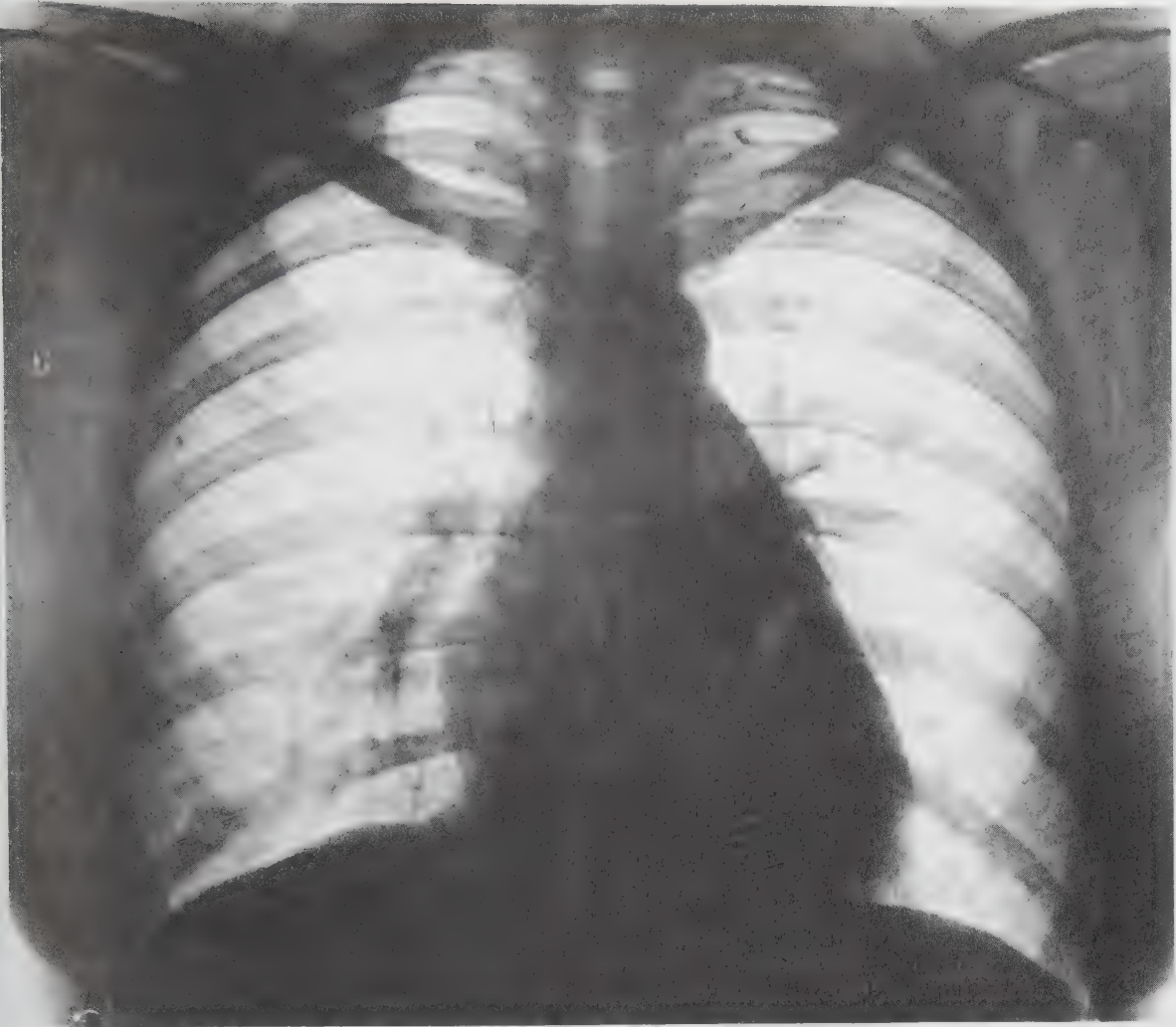


Photo 5

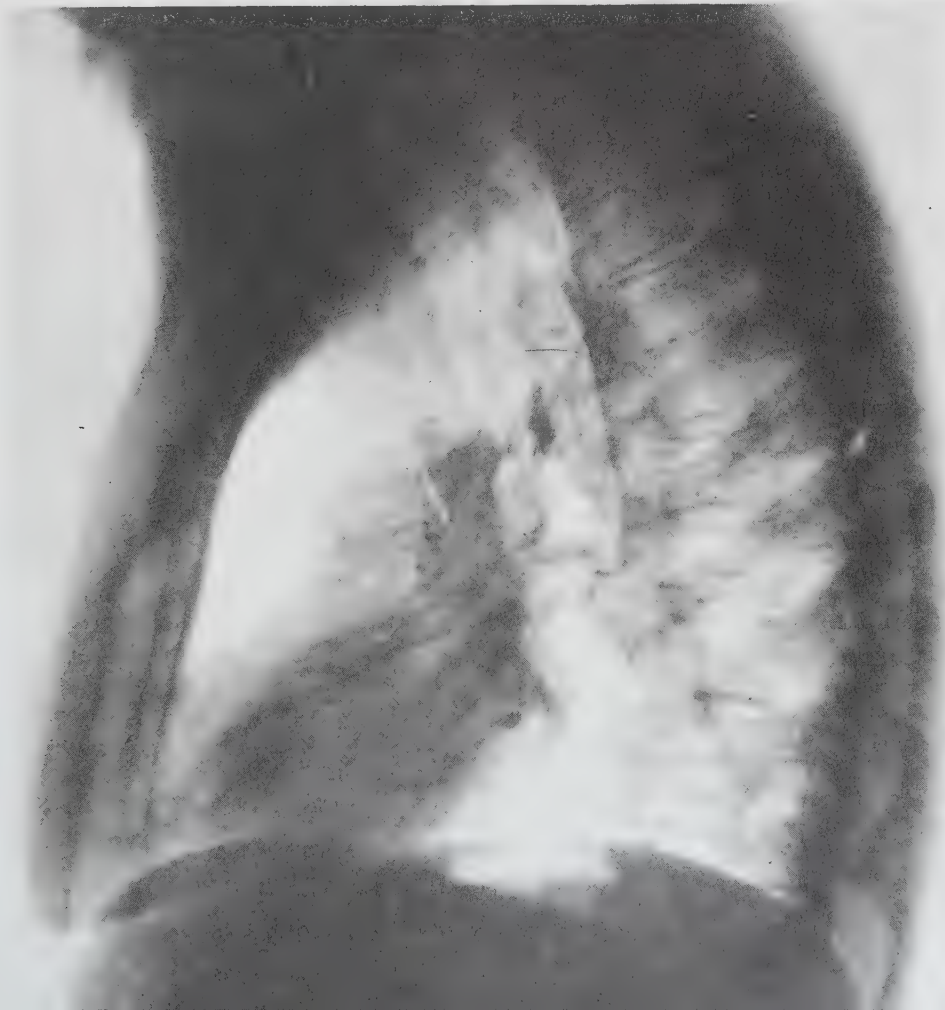


Photo 6

LA MALADIE DE BESNIER-BOECK-SCHAUMANN

RAPPEL GENERAL

La Sarcoïdose ou maladie de BESNIER-BOECK-SCHAUMANN est une maladie de système d'étiologie encore inconnue , atteignant préférentiellement les éléments du tissu réticulo-endothélial . Il s'agit d'une affection ubiquitaire sévissant sous tous les climats , touchant essentiellement l'adolescent et l'adulte jeune . Son diagnostic repose sur l'association de signes cliniques et histologiques .

I. PHYSIO-PATHOLOGIE

a) Données Immuno-bactériologiques

La recherche de micro-organismes dans les lésions sarcoïdiennes , a conduit à des résultats très discutés .

L'hypothèse virale émise par LÖFGREN et LUNDBECK (19) n'a jamais été confirmée .

Les relations avec des infestations mycosiques ne peuvent être retenues comme le montrent les études des mycoses pulmonaires en particulier américano-africaines entraînant des granulomes tuberculoïdes tout à fait caractéristiques .

Aucune preuve n'a jamais été apportée non plus d'un rôle possible des bactéries .

En définitive , le problème essentiel est celui des rapports de la sarcoïdose avec l'infection tuberculeuse en particulier et avec les myco-bactéries en général . En effet , des études épidémiologiques ont permis d'insister sur les fréquences inversement proportionnelles de la tuberculose et de la sarcoïdose . Les problèmes des rapports de la sarcoïdose avec la vaccination par le B.C.G.

(38,31) ont d'ailleurs conduit à de nombreux travaux d'interprétations parfois contradictoires .

Actuellement la majorité des auteurs , en particulier SILTZBACH aux U.S.A. , LOFGREN en Suède , JAMES en Angleterre et TURIAT et BRUN en France admettent une nette séparation des deux maladies (26,25) .

Malgré l'expérimentation animale qui a montré que les mycobactéries atypiques peuvent être à l'origine de lésions histologiques Sarcoïd-Like et qu'un contage massif par des mycobactéries photochromogènes peut induire des lésions granulomateuses généralisées pluriviscérales du même type , une mise au point récente de SILTZBACH (31) analyse avec précision ce problème et conclut avec netteté sur l'originalité et l'individualité de la sarcoïdose .

Sur le plan immunologique la sarcoïdose entraîne la production d'anticorps circulants qui sont à l'origine de l'inhibition des tests cutanés explorant l'hypersensibilité retardée , et des lésions cellulaires typiques exprimées par le test de KVEIM . Cette affection s'apparente donc aux réactions d'hypersensibilité retardée (6,36) c'est dire qu'elle n'a aucun point commun avec l'asthme et d'une façon générale avec les réactions de type réaginique .

DADDI et GIALDONI-GRASSI (11) ont montré l'existence au cours d'une sarcoïdose d'une augmentation des immuno-globulines IgA et ont réussi par transferts sériques à supprimer la réaction cutanée tuberculinique chez un sujet sain allergique . Ils mettent ainsi en évidence l'existence d'un facteur circulant , transmissible , inhibiteur de l'allergie tuberculinique cutanée . Il existe donc au cours de la sarcoïdose des désordres immunitaires encore mal connus , sans que l'on puisse dire s'ils existent avant la sarcoïdose ou s'ils n'en sont que le témoin . Il semble qu'il ne s'agisse pas d'un phénomène spécifique mais ces désordres immunitaires seraient plus nets vis à vis des antigènes mycobactériens atypiques , et c'est cette modification des défenses qui conditionnerait , en particulier à partir de ces mycobactéries , le développement d'une maladie d'un profil très particulier .

b) Hypothèses Epidémiologiques

Du point de vue géographique , selon JAMES (17) d'une part et BAUER et LOFGREN (4) d'autre part , la répartition des cas de sarcoïdoses pulmonaires à travers le monde est très particulière (tableau I) , ce qui semble indiquer l'existence de facteurs géographiques .

Région	Répartition	Région	Répartition
Argentine	1-5	Leipzig	13
Australie	9	Londres	19
Brésil	0,2	Nouvelle-Zélande	6-24
Canada	10	Irlande du Nord	10
Tchécoslovaquie	3	Norvège	26
Irlande	33	Pologne	10
Finlande	5-8	Portugal	0,2
France	10	Ecosse	8
Hollande	21	Suède	55-64
Hongrie	5	Suisse	16
Israël	1,6	Uruguay	0,4
Italie	11	Berlin Ouest	14
Japon	5,6	Yougoslavie	11

Tableau I

Répartition de la SARCOIDOSE PULMONAIRE dans le monde , pour 100.000 personnes examinées . (d'après BAUER et LOFGREN , 1964)

C'est ainsi que CUMMINGS (10) émet l'hypothèse d'une relation entre l'inhalation du pollen de pin et le développement de la maladie en superposant la répartition des forêts de conifères et la prévalence de la sarcoïdose aux Etats Unis . Si cette hypothèse est actuellement rejetée , il reste intéressant de constater la prédominance de l'origine rurale des sujets porteurs de sarcoïdose comme le soulignent diverses enquêtes (TERRIS et SHAVES (34)) . Toutefois aucune signification précise n'a pu être attribuée à un contact tant végétal qu'animal .

La répartition ethnique a été également très étudiée , et la prédominance de la sarcoïdose chez les Noirs , en particulier Américains et Antillais , est rapportée par SILTZBACH (32) et TURIAT (37) . Par ailleurs , l'association chez les sujets Noirs d'une hémoglobinopathie et de la sarcoïdose est soulignée (18 % des Noirs atteints de sarcoïdose sont porteurs d'hémoglobinopathie (15)) . Aucune conclusion positive n'a pourtant pu être tirée de ces observations qui viennent s'ajouter à d'autres contradictoires .

On peut rapprocher de ces hypothèses épidémiologiques le problème des influences génétiques démontré par l'existence de sarcoïdose dans une même famille (1) et plus particulièrement chez des jumeaux homozygotes (14 , 24) . De nombreuses observations ont , là aussi , été rapportées et c'est peut être à ce niveau qu'une explication étio-pathogénique pourra être donnée .

c) autres données

Certaines associations pathologiques peuvent conduire à différents essais d'interprétation pathogénique . Il faut être très prudent dans la signification à apporter à ces associations , devant la multiplicité de celles ci et aussi devant la diversité des manifestations de la sarcoïdose (7) .

De même à partir des multiples essais thérapeutiques , peut-on orienter les recherches pathogéniques ? En fait , aucune médication n'a montré une action

véritable sur la sarcoïdose , en dehors de la corticothérapie qui n'est qu'un traitement symptomatique .

Au terme de ce chapitre , il apparait que la maladie de BESNIER-BOECK-SCHAUMANN reste une énigme pathogénique . Comme l'écrivent SILTZBACH et CHRETIEN (8) la seule hypothèse qui peut être retenue comme certaine est celle qui définit la sarcoïdose comme une entité morbide , distincte , causée par un agent unique non défini . Les seules particularités immunologiques sont la disparition des tests cutanés d'hypersensibilité retardée , une réponse cutanée diminuée à la vaccination par le B.C.G. et une réaction de KVEIM positive .

Actuellement , un autre élément vient compléter les précédents (1) . Il existerait en effet , une prédisposition immunologique d'ordre génétique , et l'intervention d'un facteur exogène , agissant comme antigène , déterminerait les manifestations anatomo-cliniques si particulières de la sarcoïdose .

II . CLINIQUE

La sarcoïdose qui touche essentiellement l'adolescent et l'adulte jeune avant 40 ans , étant une maladie de système , atteignant préférentiellement les éléments du tissu réticulo-endothélial , on comprend le caractère ubiquitaire des localisations de cette maladie .

Certaines sont fréquentes et suggestives , d'autres rares et peu évocatrices .

a) circonstances de découverte :

Dans la moitié des cas , la maladie est découverte lors de radiographies thoraciques systématiques . Toutefois il existe souvent des symptômes généraux qui peuvent attirer l'attention et conduire à cet examen radiographique .

Ces symptômes généraux sont par ordre de fréquence (20) :

- perte pondérale : 28 %
- fatigue : 27 %
- fièvre : 17 %
- malaise : 15 %

Très souvent également ce sont des symptômes respiratoires qui conduisent à découvrir la maladie (20) :

- une toux sèche : 30 %
- une dyspnée : 28 %
- des douleurs thoraciques : 18 %
- une expectoration : 11 %
- et plus rarement une hémoptysie : 3,6 %

Les autres manifestations inaugurales sont moins fréquentes , seuls l'érythème noueux , les manifestations oculaires et les lésions cutanées peuvent être considérés comme circonstances de découverte .

b) les différentes localisations :

1° les localisations endothoraciques :

Ce sont de loin les localisations viscérales les plus fréquentes de la maladie : dès 1937 , PAUTRIER pressentit l'importance et la fréquence des formes pulmonaires et médiastino-pulmonaires . Elles furent ensuite étudiées par TURIAT et BRUN qui les classèrent d'après leurs critères radiologiques .

Schématiquement on peut ainsi distinguer :

- Les formes ganglio-médiastinales pures
(stade I de la classification de TURIAT et BRUN).

De découverte le plus souvent systématique , elles sont de traduction purement radiologique . Il s'agit d'adénopathies souvent

volumineuses , bilatérales , touchant principalement les groupes inter-bronchiques et latéro-trachéaux droits ; elles sont grossièrement symétriques , de texture homogène , et de contours nets .

Il s'agit de l'atteinte initiale habituelle et tout peut en rester là ; la résolution spontanée de ces adénopathies s'observe en effet dans 90 % des cas . Parfois , cependant , les adénopathies passent à la chronicité tout en restant asymptomatiques , et dans 6 % des cas apparaissent des calcifications en couronne .

- le stade II de la classification de TURIAF et BRUN représente une forme d'atteinte parenchymateuse pulmonaire réversible sans fibrose .

Des images de miliaires sont fréquemment rencontrées . Elles sont faites de micro-nodulations diffuses , prédominant dans les régions juxta-hilaires , respectant plus ou moins les sommets et les bases .

Les images macro-nodulaires sont formées de grains plus gros et plus confluent pouvant s'associer à une réticulation pulmonaire diffuse , réalisant alors un aspect réticulo-nodulaire . Dans ces formes les adénopathies tendent à diminuer . Ce balancement entre images pulmonaires et adénopathies médiastinales représente un caractère particulier et spécifique de la sarcoïdose .

Si , ici encore , la résolution peut s'observer , ailleurs apparaissent successivement les stades évolutifs plus tardifs de la sarcoïdose pulmonaire .

- le stade III de la classification de TURIAF et BRUN est représenté par la forme fibro-emphysémateuse .

Il s'agit d'un mode évolutif des formes nodulo-infiltratives . En effet , dans la plupart des cas on assiste à une rétraction des images infiltratives , dont l'aspect devient particulièrement dense et

s'accompagne de distorsions des vaisseaux , d'ascension des hiles et dans les régions sus et sous-jacentes d'aspects d'hyper-clarté .

Les tomographies des zones claires et denses pourront mettre en évidence des zones bulleuses entre des bandes de fibrose .

Il est rare d'observer des images claires arrondies , finement cerclées , traduisant un emphysème circonscrit pseudo-kystique , ou d'authentiques cavernes sarcoïdiques creusées au sein de plages infiltratives . Ce stade est irréversible ; sa traduction clinique est variable pouvant aller jusqu'au tableau d'insuffisance respiratoire grave avec retentissement sur le coeur droit . Tous les paramètres de l'exploration fonctionnelle respiratoire sont sévèrement atteints .

- les formes pleurales de la sarcoïdose : elles sont rares et peuvent s'accompagner ou non d'épanchements pleuraux .
- les formes bronchiques permettant le diagnostic lors d'une bronchoscopie sont également exceptionnelles .

Dans toutes ces formes , et ceci est un caractère négatif constant , on ne retrouve jamais de B.K. dans l'expectoration . Toutefois , il existe des cas d'intrication entre sarcoïdose et tuberculose caséeuse ou folliculaire bacillifère .

- parmi les localisations endothoraciques , citons enfin les localisations cardiaques . Survenant surtout au décours des formes pulmonaires graves , elles ne représentent que 1 % des atteintes de la sarcoïdose . Elles tirent leur intérêt de leur gravité particulière liée à des troubles du rythme et à l'insuffisance cardiaque qu'elles engendrent .

2° les localisations cutanées :

Manifestations les plus reconnaissables de la sarcoïdose ,

- on peut voir ainsi des semis de petites papules tantôt rouges , tantôt pustuleuses évoquant des lésions d'acné .
 - la forme micro-papuleuse disséminée occupe la face , le tronc , la racine des membres , et simule un lichen plan .
 - ailleurs il peut s'agir d'une érythrodermie généralisée plus ou moins exfoliante .
 - la forme alopeciante se confond soit avec un lupus érythémateux, soit avec une mucinose alopeciante , mais elle possède un pourtour légèrement surélevé .
 - plus rares sont les formes mutilantes ; nécrotiques et névritiques. Il existe également des formes prurigineuses , purpuriques ou squameuses .
- pour terminer nous rappellerons la possibilité d'érythème noueux sarcoïdique , qui , associé aux adénopathies médiastinales et à l'anergie tuberculinique réalise le syndrome de LOFGREN .

3° les autres localisations

- les localisations lymphoïdes ganglionnaires périphériques s'observent dans environ 30 % des cas . Les localisations cervicales sont les plus fréquentes , viennent ensuite par ordre de fréquence décroissante , les ganglions axillaires , épitrochléens et enfin inguinaux . Il s'agit d'adénopathies de petite taille , fermes , indolores , mobiles , n'évoluant pas vers la suppuration . Elles ne sont pas satellites des lésions cutanées .
- une splénomégalie palpable est observée dans environ 10 à 15 % des cas (3) (ISRAEL et JONES : 15 % , JAMES : 13,5 % , SCADDING : 11 % , TURIAF : 11 %) . Son volume est habituellement modéré .

Très exceptionnelles sont les formes spléniques pures de la maladie où une splénomégalie considérable est associée à un purpura thrombopénique , une anémie hémolytique ou une pancytopénie (9) .

- l'atteinte hépatique est fréquente au cours de la sarcoïdose mais il s'agit souvent d'une découverte histologique car il n'existe que très rarement des manifestations cliniques ou biologiques .

Du point de vue biologique , une élévation des phosphatases alcalines , une rétention de la B.S.P. , une rétention discrète de la bilirubine constituent les anomalies les plus couramment rencontrées. Elles peuvent être dissociées ou concordantes , réalisant un syndrome de cholostase plus ou moins complet .

- les localisations neurologiques affectent un grand polymorphisme . Elles s'observent en moyenne dans 2 à 6 % de l'ensemble des cas de sarcoïdose .

- . les déterminations au niveau du système nerveux périphérique sont les plus fréquentes . L'atteinte des nerfs crâniens est dominée par la paralysie faciale périphérique souvent unilatérale , parfois bilatérale . Son évolution est habituellement favorable . L'atteinte du nerf optique est possible et se traduit par un tableau de névrite optique avec baisse de l'acuité visuelle , rétrécissement du champ visuel ou scotome central . Les atteintes des autres nerfs crâniens sont beaucoup plus rarement observées .

- . les autres neuropathies périphériques n'ont pas de caractère spécifique et peuvent revêtir des aspects très divers :

- mononévrite frappant essentiellement les territoires radial , cubital ou sciatique .

- multinévrite à topographie distale , irrégulièrement répartie , atteignant parfois les quatre membres . Elles s'associent fréquemment à une atteinte des nerfs crâniens , plus rarement à un envahissement des nerfs du tronc , mis en évidence par l'existence d'une anesthésie en bande ou d'une abolition des réflexes cutanés abdominaux .

- on a pu observer enfin des troubles isolés de la sensibilité ou une abolition des réflexes ostéo-tendineux des membres inférieurs .

. les déterminations neurologiques centrales sont beaucoup plus rares ; elles s'observent habituellement au décours d'autres localisations sarcoïdiennes essentiellement citanées .

Il s'agit de syndrome diencéphalo-hypophysaire ou d'un tableau de méningo-encéphalite diffuse .

Des méningites subaiguës peuvent également s'observer avec hyperprotéinorachie , hypercytose modérée à prédominance lymphocytaire. Habituellement cette infiltration sarcoïdienne des méninges s'accompagne de manifestations cérébrales ou médullaires extrêmement diverses : crise d'épilepsie focalisée , syndrome pyramidal , hémianopsie latérale homonyme , signes cérébelleux , troubles psychiques . Lorsqu'elles sont associées à une symptomatologie électrique focale , elles ont pu faire porter , dans certains cas , le diagnostic de tumeur cérébrale secondairement corrigé par l'examen histologique de la pièce opératoire .

Enfin , la localisation basilaire préférentielle de la méningite sarcoïdienne explique son association fréquente à une atteinte des nerfs de la base du crâne ou à un syndrome diencéphalo-hypophysaire .

- les localisations osseuses et articulaires : il est difficile d'en évaluer la fréquence avec exactitude car leur incidence est faible et une radiographie systématique rarement pratiquée .

. du point de vue osseux ce sont les extrémités qui sont les plus intéressées par l'atteinte sarcoïdienne . Cette localisation osseuse est parfois totalement asymptomatique , mais parfois associée à des lésions tégumentaires représentées par une tuméfaction des doigts dont le revêtement cutané prend une teinte plus ou moins

livide proche du lupus pernio . Sur le plan fonctionnel , douleurs et impotence dépendent de l'atteinte tégumentaire . Lorsqu'il existe un envahissement des phalanges terminales , les ongles apparaissent déformés , épaissis et striés . Radiologiquement la lésion la plus connue est constituée par l'ostéite fibroïde kystique ou maladie de JUNGLING .

Il s'agit de géodes le plus souvent de petite taille , arrondies , creusées à l'emporte-pièce , sans réaction périostée ni sclérose périphérique , celle ci ne s'observant qu'au stade de la cicatrisation .

Ces lésions progressent lentement par poussées échelonnées sur plusieurs années . Elles coexistent presque constamment avec d'autres localisations de la maladie .

Des déterminations osseuses sarcoïdiennes ont été également rapportées , mais exceptionnellement , au niveau des os longs , du crâne et des vertèbres .

. de l'atteinte articulaire , les arthralgies représentent la manifestation la plus fréquente de la maladie . Observées au stade initial de la sarcoïdose , elles sont fréquemment associées à des adénopathies médiastinales et surtout chez la femme à un érythème noueux . Volontiers symétriques , elles frappent surtout les grosses articulations des membres : chevilles , genoux et poignets . L'intensité des douleurs articulaires est accrue par la mobilisation , partiellement calmée par le repos . Ces douleurs évoluent par poussées , récidivant à intervalles réguliers .

. les arthrites aiguës sont plus rares , revêtant habituellement le tableau d'une polyarthrite aiguë simulant une maladie de BOUILLAUD . Toutefois leur évolution migratrice est moindre , la température modérément élevée , la vitesse de sédimentation peu augmentée et les taux de fibrine et d'antistreptolysines sont normaux .

- les localisations endocriniennes . Elles s'observent rarement et sont dominées par l'atteinte hypothalamo-hypophysaire dont l'expression clinique habituelle est un diabète insipide . Le diagnostic purement clinique sera alors porté sur la survenue d'un syndrome polyuro-polydipsique chez un sujet atteint de sarcoïdose dont la calcémie est normale , et qui ne présente aucun symptôme biologique d'atteinte rénale . Le syndrome polyuro-polydipsique est amélioré par les extraits hypophysaires et , au contraire , fréquemment aggravé par l'administration de dérivés cortisoniques .

Par ailleurs la présence de nodules sarcoïdiens dans la thyroïde a été rapportée mais sa fréquence est difficile à apprécier . Les manifestations cliniques étudiées par KARLISH (26) sont rares .

Le rôle de l'hypoparathyroïdie dans la genèse des troubles du métabolisme calcique des sarcoïdoses paraît probable dans certains cas par l'intermédiaire d'un facteur parathyréotrophique imputable à la sarcoïdose , indépendant des lésions anatomiques spécifiques , et responsable d'hyperplasie voire d'adénome parathyroïdien (7) . DENT et WATSON ont récemment rapporté une observation de cette nature (12) .

Quelques rares observations font état de l'existence de nodules sarcoïdiens intra-pancréatiques découverts lors de laparotomie ou d'autopsie chez des sujets atteints de sarcoïdose (3 patients sur 287 soit 1 % dans les séries de MAYOCK (20)) .

Enfin , on peut inclure dans ce chapitre des localisations endocriniennes , les localisations génitales qui sont exceptionnelles et dont l'expression clinique est extrêmement rare .

- les localisations rénales sont également très rares . Les manifestations rénales les plus fréquemment observées sont liées à l'hypercalcémie ; lithiases oxaliques ou néphrocalcinoses .

Quant à la véritable néphrite sarcoïdosique granulomateuse , elle est exceptionnelle . Cliniquement il s'agit tantôt d'un tableau de néphrite chro-

nique avec ou sans hypertension artérielle , tantôt il s'agit d'un tableau de pyélonéphrite chronique .

Très souvent , la latence clinique de ces manifestations rénales est totale et l'infiltration granulomateuse est une découverte de biopsie ou d'autopsie .

- des localisations digestives peuvent exceptionnellement s'observer au cours de la sarcoïdose .

Que ces localisations soient gastriques , oesophagiennes ou intestinales , leur symptomatologie est faible , se résumant à une dyspepsie .

- les localisations O.R.L. ne sont pas fréquentes elles non plus . L'atteinte de la muqueuse nasale prédomine chez la femme (27) (33 fois sur 42 pour SCADDING) et s'associe fréquemment à des lésions cutanées .

Plus intéressante à ce niveau est l'atteinte des glandes salivaires . Une hypertrophie bilatérale des parotides et des sublinguales est fréquemment observée . Il s'agit de tuméfactions dures , indolores , de volume modéré , souvent asymétriques évoluant de façon capricieuse , sans corrélation avec les autres symptômes .

Quelques rares cas de syndrome de MICKULICZ ont pu être rattachés sans discussion à la sarcoïdose .

Au terme de ce rappel clinique , nous pouvons apprécier la difficulté diagnostique de cette granulomatose systématisée . Un examen clinique complet est nécessaire en raison du polymorphisme de cette maladie , tous les organes pouvant être atteints . Certaines localisations sont fréquentes et suggestives mais il faudra toujours y associer la paraclinique afin de pouvoir affirmer le diagnostic de sarcoïdose .

III . PARACLINIQUE

Nous ne reviendrons pas sur les examens radiographiques : les lésions osseuses , tout comme les atteintes thoraciques ayant été précédemment décrites et classées d'après leur description radiologique .

Le diagnostic de sarcoïdose repose en grande partie sur quatre arguments paracliniques :

- l'anergie tuberculinique
- les stigmates humoraux
- la signature histologique de la maladie
- le test de KVEIM auquel vient s'ajouter le test à la METOPYRONE .

a) l'anergie tuberculinique

Consistant en une négativité , et surtout une négativation des réactions cutanées tuberculiniques , elle est le témoin d'un trouble de l'hypersensibilité retardée .

Chez des sujets dont la positivité des réactions tuberculiniques cutanées était antérieurement connue , cette anergie revêt une signification importante . Elle se rencontre dans environ 70 à 80 % des cas de sarcoïdoses : 204 sur 255 malades pour TURI AF (35) . Elle se développe en toute indépendance du sexe et de l'âge des malades . D'après HOSODA (26) , elle apparaîtrait dans les trois premiers mois de la maladie , et pour TURI AF (35) deviendrait plus fréquente à mesure du vieillissement de la sarcoïdose .

Cette inhibition de l'allergie tuberculinique n'est pas modifiée par la corticothérapie au long cours . Elle peut persister après guérison de la maladie mais n'est toutefois pas toujours définitive .

Cependant , l'anergie cutanée ne peut être qu'un argument de présomption évocateur de la maladie , car , non seulement elle n'est pas constan-

te (20 à 25 % des malades atteints de sarcoïdose ne sont pas anergiques), mais surtout elle n'est nullement pathognomonique et elle se retrouve dans nombre d'affections s'accompagnant d'une dépression immunitaire .

b) les stigmates humoraux

Du point de vue hématologique , l'hémogramme et le médullogramme sont habituellement normaux . Toutefois on peut observer une leucopénie discrète mais elle ne possède aucune valeur diagnostique ou pronostique .

La vitesse de sédimentation globulaire est habituellement normale au cours de la sarcoïdose , sauf quand il s'agit d'une poussée évolutive aiguë .

Sur le plan sérique , les anomalies sont plus constantes . L'étude électrophorétique des protéines révèle une hyperglobulinémie avec surtout augmentation des gamma globulines et plus accessoirement des bêta globulines . Cette hypergammaglobulinémie ne coexiste pas nécessairement avec une augmentation de la protidémie totale . L'inventaire immuno-électrophorétique du sérum des sujets atteints de sarcoïdose n'a pas jusqu'ici abouti à des conclusions concordantes . Nous rapporterons seulement les recherches effectuées par TURIAF en collaboration avec BATTESTI et MENAULT (35) . Il s'agit de l'analyse immuno-électrophorétique du sérum de 65 sujets atteints de sarcoïdose :

- dans aucun cas il n'a été identifié de globuline pathologique .
- l'augmentation d'une ou plusieurs des immunoglobulines physiologiquement présentes dans le sérum du sujet normal , a été trouvée chez 47 malades soit 72 % des cas .
- par ordre décroissant , l'augmentation se manifeste sur les :
 - IgM 37 cas soit 72 %
 - IgG 26 cas soit 55 %
 - IgA 23 cas soit 49 %
- enfin l'augmentation globale des immunoglobulines est plus grande dans

les cas de sarcoïdose multiviscérale .

Par ailleurs les désordres du métabolisme calcique représentent les manifestations humorales les plus significatives de la sarcoïdose . Ils ne sont toutefois ni constamment présents , ni pathognomoniques . Habituellement l'hypercalciurie est trois fois plus fréquente que l'hypercalcémie , laquelle ne s'observe jamais sans elle et ne se rencontre que dans environ 10 à 15 % des cas de sarcoïdose . A cette hypercalcémie ne s'associe pas de modification de la phosphorémie . Son mécanisme est discuté , on incrimine surtout une absorption intestinale calcique excessive par hypervitaminose D endogène , ou plutôt hypersensibilité à la vitamine D (5) . Cette notion conduit à proscrire formellement la prise de vitamine D au cours de la maladie , certains cas de néphrocalcinose et d'insuffisance rénale ayant pu être attribués à de telles prescriptions . Enfin , hypercalcémie et hypercalciurie d'origine sarcoïdienne offrent la particularité de disparaître rapidement sous l'influence des corticostéroïdes .

Pour terminer signalons l'observation dans 30 % des cas environ (7) d'une hyperphosphatasémie alcaline considérée comme symptomatique d'une atteinte hépatique .

c) l'étude histologique

Il convient pour assurer le diagnostic de sarcoïdose d'essayer d'obtenir par les méthodes les moins traumatisantes et les mieux appropriées , la signature histopathologique de la maladie .

Dans les formes extériorisées , l'obtention d'un fragment tissulaire est aisée : biopsie d'un élément cutané , d'un ganglion périphérique accessible . Mais il n'est pas toujours ainsi et chez de nombreux malades il est difficile d'atteindre la lésion profonde sur laquelle le prélèvement doit être exécuté pour que l'analyse histopathologique soit productive . Il existe ainsi des aires de prédi-

lection choisies selon l'aspect clinique ou radioclinique de la sarcoïdose . Ainsi TURIAF (35) sur un total de 242 malades soumis à des prélèvements pour biopsies a obtenu 180 résultats positifs soit 76 % des cas inventoriés (tableau II) .

TABLEAU II

Biopsies de la muqueuse bronchique	156	Positives	102
" adénopathie périphérique	35	"	34
" cutanée	11	"	11
" hépatique	16	"	11
" sous médiastinoscopie	4	"	3
" de Daniels	3	"	3
" pulmonaire	9	"	9
" musculaire	2	"	1
" parotidienne	2	"	2
" épидidyme	1	"	1
" nodule palpébral	1	"	1

Résultats positifs de l'étude histologique des lésions de SARCOIDOSE selon l'organe biopsié (d'après TURIAF) .

Les conditions d'obtention des prélèvements étant définies , la lésion histologique fondamentale de la sarcoïdose a pu être étudiée aussi bien en microscopie optique qu'en ultrastructure .

- il s'agit de formations granulomateuses habituellement groupées en follicules . Elles sont composées essentiellement de grandes cellules lâchement reliées entre elles , dont le cytoplasme faiblement acidophile , à limites imprécises , est ponctué par un noyau réniforme : ce sont les cellules épithélioïdes ,

Parmi elles se trouvent des cellules de très grande taille en nombre habituellement restreint , les cellules géantes de LANGUERHANS , pourvues de nombreux noyaux disposés en couronne ou en fer à cheval . Elles possèdent parfois dans leur sein une inclusion tantôt d'aspect astéroïde , tantôt suggérant des formations lamellaires polycycliques en voie de calcification .

- des lymphocytes , des éosinophiles , des mastocytes sont fréquemment notés en petit nombre entre les cellules épithélioïdes , ou à la périphérie de la formation granulomateuse élémentaire , qui en outre , est fréquemment circonscrite par une fine lamelle de tissu collagène .

- enfin , il n'existe jamais de nécrose caséuse au niveau de la préparation histopathologique .

- cet aspect épithélioïde et giganto-cellulaire "tuberculoïde" se reproduit quelque soit le viscère dans lequel se développe la sarcoïdose . Malheureusement il n'est pas pathognomonique de la maladie . On sait en effet , que d'autres granulomatoses , en particulier exogènes et certaines stroma-réactions tumorales composent autant d'aspect " sarcoïd-like " et il faut un contexte clinique et biologique bien précis pour pouvoir affirmer le diagnostic de la maladie de BESNIER-BOECK-SCHAUMANN .

d) le test de KVEIM

Proposé en 1935 par WILLIAMS et NICKERSON , il fut codifié par les travaux de KVEIM en 1941 .

Très controversé et faisant l'objet de recherches considérables parmi lesquelles celles de SILTZBACH (33) occupent une place prépondérante , le test de KVEIM représente aujourd'hui une des meilleures méthodes de diagnostic de la sarcoïdose si l'on tient compte du contexte clinique et biologique et si l'on applique une technique rigoureuse .

La réaction de KVEIM consiste à injecter dans le derme , à la face antérieure de l'avant-bras , 0,15 ml d'une suspension de broyat d'adénopathies

ou de splénomégalie sarcoïdienne en milieu salin . Dans la suspension titree et standardisée de CHASE-SILTZBACH , 0,1 ml de réactogène contient 450 gamma de pulpe splénique .

La lecture du test se fait entre la fin de la quatrième semaine et le début de la sixième . Après une réaction inflammatoire locale , précoce et passagère , apparait une papule indurée qui est biopsiée . Il est possible que cette induration fasse défaut , c'est pourquoi il est indispensable de repérer la zone de l'injection . Cette absence d'induration ne permet pas , en effet , de conclure à la négativité du test et il faut prélever systématiquement le fragment de peau dans lequel a été introduit le broyat de tissu sarcoïdien , afin de réaliser son étude histopathologique .

Le test de KVEIM est positif lorsqu'on retrouve les éléments histologiques caractéristiques de la maladie : cellules épithélioïdes et cellules géantes avec inclusions d'aspect astéroïde ou lamelliforme , agencées en nodules tuberculoïdes ou en nappes indemnes de nécrose caséuse .

Il s'agit là d'une réaction de grande valeur , elle n'est pratiquement positive que dans les maladies de BESNIER-BOECK-SCHAUMANN et avec une grande fréquence , à l'exception des sarcoïdoses vieilles , non évolutives ou traitées par les corticostéroïdes .

d) Le test à la METOPYRONE

Plus récent , ce test a été très étudié par BRUN (26) qui lui reconnaît une grande valeur diagnostique .

Il consiste à administrer 1,5 mg de METOPYRONE en trois prises pendant 24 heures . Des dosages de l'élimination urinaire des 17-cétostéroïdes et des 17-hydroxystéroïdes sont réalisés la veille et le lendemain de la prise de METOPYRONE .

La positivité de ce test s'exprime par une augmentation importante de l'élimination des 17-hydroxystéroïdes qui atteint 30 mg ou plus par 24 heures . Témoignant d'une hyperactivité anormale diencéphalo-hypophysaire le test à la METOPYRONE pourrait traduire selon BRUN : " la réalité et la fréquence de certaines atteintes neuro-endocriniennes qui demeurent cliniquement latentes au cours de la sarcoïdose ". Ce même auteur estime que cette épreuve est positive dans 80 % des cas de sarcoïdose récente , alors qu'elle est constamment négative dans toutes les affections pouvant simuler la maladie de BERNIER-BOECK-SCHAUMANN , et notamment dans la tuberculose .

En conclusion selon TURIAF (35) , en présence de signes radio-cliniques évocateurs , le diagnostic positif de sarcoïdose repose sur trois examens complémentaires :

- la recherche de l'anergie tuberculinique
- l'examen histopathologique d'une lésion
- la réalisation du test de KVEIM .

C'est ainsi que :

- lorsque devant une symptomatologie clinique évocatrice associée à une négativité des recherches bactériologiques , on retrouve une anergie tuberculinique et des lésions histopathologiques significatives , on peut affirmer le diagnostic de sarcoïdose .

- de même en présence de manifestations radio-cliniques plus ou moins évocatrices , même si l'anergie tuberculinique n'est pas retrouvée , et si l'histologie des prélèvements biopsiques systématiques n'est pas significative , le diagnostic de sarcoïdose doit être retenu lorsque la réaction de KVEIM est positive .

IV . ANATOMO-PATHOLOGIE

Sans revenir sur l'aspect histopathologique du granulome sarcoïdique , que nous avons précédemment décrit , nous rappellerons que ce granulome peut siéger au niveau de tout organe .

V. EVOLUTION , PRONOSTIC ET TRAITEMENT

A) L'évolution et le pronostic d'ensemble

varient selon les cas . En effet , la maladie peut rester localisée à un appareil . Cette éventualité est fréquente dans la sarcoïdose endothoracique . Ailleurs elle peut associer un plus ou moins grand nombre d'atteintes qui évoluent chacune pour leur propre compte .

Les lésions sarcoïdiques peuvent évoluer soit vers la guérison spontanée en quelques mois , soit sur un mode plus ou moins chronique entraînant alors les lésions fibro-scléreuses génératrices de séquelles .

Dans certains cas une aggravation progressive peut s'observer , avec apparition de nouvelles localisations . Celles-ci sont dominées , en particulier , par l'extension considérable de la fibrose pulmonaire , génératrice d'une insuffisance respiratoire chronique et secondairement d'une insuffisance ventriculaire droite .

Il faut distinguer trois grandes formes évolutives de la sarcoïdose (22) :

- 1) la sarcoïdose subaiguë caractérisée par sa prédominance chez les sujets âgés de moins de 30 ans . Les lésions sont habituellement limitées et régressent en un à deux ans .

- 2) la sarcoïdose chronique, moins habituelle en Europe, dont l'évolution se poursuit au delà de deux ans. Les lésions cutanées d'évolution lente et les kystes osseux y sont rencontrés avec une certaine fréquence. La positivité de la réaction de KVEIM est moins évidente avec l'ancienneté de la maladie. La plupart de ces formes régressent, d'autres restent stationnaires pendant cinq ans dix ans ou quinze ans. Cette stabilisation n'est parfois obtenue qu'au prix d'un traitement continu.

- 3) enfin, dans certaines formes, mais elles sont rares, le tableau est dominé par l'aggravation des lésions pulmonaires. L'état général s'altère et l'on aboutit alors à la grande insuffisance respiratoire conduisant à l'insuffisance ventriculaire droite, le plus souvent responsable de la mort.

B) Les complications

s'observent presque exclusivement dans la sarcoïdose chronique :

. la tuberculose était autrefois particulièrement redoutée.

Il s'agissait habituellement d'une tuberculose pulmonaire ulcéro-caséeuse d'évolution insidieuse.

La survenue de cette tuberculose coïncidait parfois avec une amélioration plus ou moins importante de la sarcoïdose.

. les infections bactériennes, en dehors de la surinfection bronchique de la fibrose sarcoïdosique, sont rares.

Les pneumopathies aiguës et les septicémies interviennent moins fréquemment qu'autrefois dans le pronostic. Les infections fongiques demeurent exceptionnelles.

. enfin, si la survenue d'une grossesse n'influence pas le plus souvent l'évolution de la sarcoïdose, certains auteurs et en particulier LOFGRE ont écrit la possibilité d'une acutisation au cours du premier trimestre de gestation et au contraire un effacement des lésions sarcoïdosiques au cours des deuxième et troisième trimestres. La période du post-partum, avec la baisse des sécrétions

des stéroïdes , reste par contre une période critique pouvant être à l'origine d'une poussée évolutive .

C) Sur le plan pronostique

la sarcoïdose est classiquement considérée comme une affection bénigne . En effet elle n'est qu'exceptionnellement la cause directe du décès .

Cependant cette opinion doit être nuancée en raison des risques de complications secondaires que font courir certaines localisations , en particulier pulmonaires . C'est ainsi que si l'on reprend les différentes études statistiques établies à propos des causes de mortalité de malades atteints de sarcoïdose , on s'aperçoit que l'affection est plus ou moins directement en cause dans 10 % des cas de décès (7) . Lorsqu'une maladie de BESNIER-BOECK-SCHAUMANN évolue vers la guérison , celle ci est habituellement définitive . Les seuls cas de récurrence qui ont été décrits sont le fait de malades ayant fait une rechute lors de l'arrêt de la corticothérapie . Il est vraisemblable que l'on était alors devant une guérison apparente et la reprise évolutive doit être considérée comme un faux phénomène de rebond .

D) Le traitement est actuellement dominé par la corticothérapie .

Toutefois il faut au préalable affirmer le diagnostic de sarcoïdose par les nombreux éléments paracliniques précédemment cités , et avoir également éliminé de façon formelle tout risque de tuberculose par des examens bactériologiques répétés .

1/ Les indications de la corticothérapie seront les suivantes :

- Chaque fois qu'à la localisation endothoracique s'associe une détermination viscérale qui met en jeu le pronostic fonctionnel , ou à fortiori le pronostic vital du malade : détermination cardiaque , neurologique , oculaire , rénale . L'existence d'une insuffisance rénale secondaire à une localisation rénale sarcoïdique n'est pas une contre indication à la corticothérapie .

- Aux stades 1 et 2 de la sarcoïdose ganglio-pulmonaire , lorsque l'exploration de la fonction respiratoire se révèle altérée (syndrome restrictif , trouble de la diffusion et altération de la compliance) .
- Au stade 3 fibro-emphysémateux , la corticothérapie s'impose car elle freine le potentiel évolutif de la maladie et prévient ainsi une éventuelle extension des lésions .
- Enfin certains facteurs peuvent influencer l'indication de la cortisone :
 - a) l'âge du malade par exemple , puisque l'on sait que l'affection évolue plus fréquemment vers la chronicité après 40 ans .
 - b) le caractère racial ; en effet la population noire présente souvent des formes très évolutives .
 - c) à l'opposé le diabète insipide est une contre indication à la corticothérapie car il est souvent aggravé par celle-ci .

2/ La conduite du traitement doit obéir aux règles rigoureuses de la corticothérapie au long cours . Elle comporte deux étapes :

- le traitement d'attaque à la posologie de 40 mg de PREDNISONE est maintenu jusqu'à l'amélioration notable des images radiologiques de la sarcoïdose pulmonaire . Puis cette posologie est diminuée très progressivement , et l'on recherche la dose quotidienne minima empêchant la réapparition des anomalies radiologiques . Cette dose est habituellement déterminée en moins d'un an .
- la posologie d'entretien ainsi obtenue est poursuivie de façon continue pendant deux années . Elle est généralement de 5 à 7,5 mg de PREDNISONE par jour .

Il s'agit là d'un schéma général de traitement qui doit être adapté à chaque malade : Conjointement aux corticoïdes sont prescrits une diététique appropriée et les médicaments adjuvants habituels de toute corticothérapie .

Les signes fonctionnels et généraux de la sarcoïdose sont très rapidement influencés par la corticothérapie , mais en fait l'efficacité réelle de la thérapeutique doit être jugée sur l'évolution des résultats du bilan biologique complet et en présence de localisations endothoraciques sur l'amélioration des images radiologiques et des épreuves fonctionnelles respiratoires .

3/ Résultats de la corticothérapie

Il est difficile de juger de l'efficacité de la corticothérapie sur l'évolution des adénopathies médiastinales puisque celles ci ont une tendance spontanée à la résolution .

Par contre au stade 2 pleuro-pulmonaire , le traitement cortisonique permet d'obtenir la régression et la disparition complète des images infiltratives dans un délai de trois à huit mois .

Au stade 3 de fibro-emphysème , il n'apparaît pas de changement appréciable de l'image radiologique sous traitement corticoïde , mais celui ci permet de prévenir une éventuelle extension des lésions . Il doit dans cette forme , être poursuivi indéfiniment .

Sur le plan cutané , les lésions à type de sarcoïde , de lupus-ernio répondent à la corticothérapie générale mais récidivent souvent quand le traitement est interrompu . Si les lésions sont très anciennes , le traitement est généralement inefficace . En cas de lésions chroniques du visage , les injections locales d'un corticoïde répétées deux fois par mois donnent de bons résultats mais ils peuvent favoriser la tendance atrophique cicatricielle de certains sarcoïdes et laisser de larges cicatrices gaufrées , définitives dont l'aspect est inesthétique .

Sur le plan lymphoïde , la splénomégalie sarcoïdique régresse habituellement lentement sous corticothérapie . Par contre ces complications rares ne sont pas toujours influencées .

Dans la sarcoïdose du système nerveux , l'intérêt de la corticothérapie est discutable . En effet , les atteintes périphériques sont d'évolution sponta-

née favorable , et les atteintes neuro-méningées centrales , d'apparition tardive au stade chronique de la maladie , se révèlent insensibles .
Sur les lésions oculaires récentes , la corticothérapie est remarquablement efficace . C'est ainsi que dans l'uvéite antérieure un apport local est le plus souvent suffisant . Par contre la corticothérapie est inefficace sur l'iridocyclite chronique avec synéchies .

La fonction rénale est souvent améliorée par la cortisone , que son atteinte soit liée directement à une lésion sarcoïdique ou qu'elle soit secondaire à des troubles du métabolisme phospho-calcique .

Les altérations osseuses d'évolution toujours chronique sont peu ou pas influencées par les corticoïdes . Par contre , les localisations articulaires , quelle que soit leur modalité d'évolutivité , sont très sensibles au traitement .

En résumé , les résultats du traitement sont dans l'ensemble très favorables à condition d'instituer ce traitement tôt et de façon prolongée .

4/ Les autres thérapeutiques proposées
offrent un intérêt moindre :

L'Isoniazide prescrite systématiquement en prévention d'une éventuelle greffe bacillaire , paraît dotée d'une certaine efficacité sur les localisations cutanées de la maladie .

Les anti-malariques de synthèse ont une action certaine sur la sarcoïdose , mais elle est irrégulière et plus lente que celle des corticoïdes . La Chloroquine est généralement utilisée à la dose quotidienne de 500 mg . Ses indications sont les formes légères , les formes cutanées et les cas où la corticothérapie est formellement contre indiquée . La Chloroquine est contre indiquée dans la sarcoïdose oculaire . La tolérance au traitement est parfois médiocre .

Enfin nous ne ferons que citer la tuberculinothérapie , l'arsenic , les sels d'or et le calcium qui n'ont plus qu'un intérêt historique et qui sont aban-

donnés au même titre que les rayons X et les rayons ultra-violets .
Quant aux immuno-dépresseurs , leur maniement délicat amène à les
déconseiller .

Pour terminer rappelons que devant le polymorphisme de la maladie
toutes les thérapeutiques symptomatiques sont valables suivant l'organe touché
et les troubles engendrés .

SARCOIDOSE FAMILIALE



I. HISTORIQUE ET FREQUENCE

Tous les auteurs insistent sur les difficultés d'établir avec certitude le diagnostic de maladie de BESNIER-BOECK-SCHAUMANN en raison des similitudes qu'elle peut présenter avec d'autres granulomatoses .

On conçoit dès lors qu'il soit très délicat d'affirmer une sarcoïdose familiale . Il faut en effet bien se garder de se laisser influencer par le fait qu'un des membres d'une famille soit déjà connu comme porteur de cette affection .

Dans ces conditions , quelle que soit la symptomatologie qui amène le malade à consulter , le diagnostic de sarcoïdose ne doit s'appuyer que sur des éléments de certitude répondant aux critères décrits lors du rappel clinique et paraclinique de la maladie que nous avons réalisé .

On s'aperçoit alors que les formes familiales de sarcoïdose répertoriées jusqu'alors dans la littérature sont relativement rares .

Les premiers cas rapportés par SELLEI et BERGER en 1926 (28) sont discutables ; d'après GILG (14) il semblerait qu'il s'agisse plutôt de sarcome de KAPOSÍ .

C'est DRESSLER qui fait état des premières observations sûres , tout d'abord en 1938 chez un frère de 25 ans et sa soeur de 28 ans , puis en 1939 chez deux frères de 24 et 19 ans .

Depuis les observations se sont multipliées . MERCHANT et UTZ , en 1960 , en dénombrent soixante treize réparties dans trente deux familles (21) . Mais là encore ces auteurs font remarquer que nombre d'entre elles ne possèdent pas les critères formels de diagnostic .

SCADDING en 1967 (27) fait état de soixante trois familles chez lesquelles sont retrouvées 126 observations de maladie de BESNIER-BOECK-SCHAUMANN , qui se répartissent de la façon suivante :

- jumeaux homozygotes	40 observations
- jumeaux dizygotes	2 observations
- deux soeurs	20 observations
- deux frères	16 observations
- un frère et une soeur	24 observations
- un parent et son enfant	10 observations
- observation dont le degré de parenté n'est pas précisé	14 observations

Plus récemment YAMAMOTO (39) en 1970 a rapporté d'une part l'observation de deux soeurs chez lesquelles le diagnostic de sarcoïdose fut affirmé par biopsie ganglionnaire , et il fait mention d'autre part de 8 autres cas de sarcoïdose familiale au Japon .

SHARMA (29) en 1971 rapporte l'observation d'une fratrie de neuf personnes dont quatre furent atteintes de sarcoïdose . Trois fois la maladie revêtit une forme aiguë avec fièvre , arthralgies , érythème noueux , atteinte salivaire et localisations médiastino-pulmonaires . Le quatrième cas , asymptomatique , fut décelé par un cliché thoracique systématique mettant en évidence une infiltration pulmonaire bilatérale .

Enfin , AUMONT et CHEBAT (1) rapportent en 1973 quatre nouveaux cas répartis dans deux familles .

‘ Nous avons ainsi un aperçu du nombre de cas de sarcoïdose familiale décrits dans le monde depuis DRESSLER en 1938 . En fait , nombre de ces observations ne répondant pas aux critères diagnostiques exigés actuellement ,

peuvent être discutées . Dans ces conditions les formes familiales de maladie de BESNIER-BOECK-SCHAUMANN apparaissent comme relativement rares .

Une proportion non négligeable de ces formes familiales survient chez les jumeaux homozygotes comme l'ont rapporté SCADDING (27) , GILG(14) , PLUMMER , SYMMERS et WINNER (24) .

La maladie de BESNIER-BOECK-SCHAUMANN étant une affection rare , on conçoit que les formes familiales soient peu nombreuses . Toutefois en valeur relative l'incidence familiale de la sarcoïdose est loin d'être négligeable .

Connaissant les problèmes étiopathogéniques posés par cette maladie , on peut trouver là , peut être , une explication qui , si elle n'est pas parfaite , permettra de soulever une hypothèse intéressante sur le plan de l'interprétation physio-pathogénique .

II) INTERPRETATION PHYSIO-PATHOGENIQUE

Nous avons vu lors de notre rappel général de la maladie que les hypothèses pathogéniques étaient très nombreuses et que toutes apportaient leur part d'explication au problème posé par l'étiologie de la sarcoïdose .

Certaines de ces hypothèses sont maintenant pratiquement abandonnées au profit d'autres énoncées à partir d'observations et de travaux intéressants les formes familiales .

Tout d'abord l'idée de contamination par un même agent extérieur , infectieux par exemple , est séduisante pour cette affection pouvant atteindre plusieurs membres d'une même famille , ou se développant dans des régions relativement bien limitées .

Cependant la survenue décalée dans le temps des manifestations de la sarcoïdose chez les membres d'une même famille , ainsi que l'éloignement séparant un frère et une soeur comme dans notre observation par exemple , plaident contre cette hypothèse de contamination ou de contagion . Comme le dit SILTZBACH (30) : " quoique des cas de sarcoïdose familiale aient été rapportés , il n'est pas évident qu'il s'agisse d'une transmission de personne à personne comme cela est caractéristique dans la tuberculose classique " .

En fait , il n'est pas aussi simple d'éliminer cette théorie , car la dispersion dans le temps n'est pas constante , et il est intéressant de remarquer que lorsque la maladie est diagnostiquée à quelques mois d'intervalle chez plusieurs membres d'une même famille , les formes de sarcoïdose sont souvent voisines et parfois même identiques dans leur expression .

On peut rapprocher de cette théorie les observations concernant l'environnement des malades . BAER (2) déplore que dans la plupart des cas mentionnés dans la littérature , il ne soit pas fait état de cet environnement .

CUMMING (10) qui a étudié la prévalence des sarcoïdoses par rapport à la disposition des forêts de conifères aux Etats Unis a émis l'hypothèse de l'influence du pollen de pin . En fait il a lui même réfuté cette possibilité ultérieurement .

Nous constatons finalement qu'une agression par un agent extérieur agissant isolément ne peut être mise formellement en cause et que si la théorie d'une contamination peut être retenue elle devra l'être avec précaution . En effet , si le rôle de cet agent est possible il ne semble pas pouvoir à lui seul être à l'origine de la maladie .

Plus intéressante et plus récente est l'hypothèse d'un facteur héréditaire ou mieux d'une prédisposition familiale d'ordre génétique . En effet , l'observation de sarcoïdoses familiales et plus particulièrement chez des jumeaux homozygotes qui présentent alors les mêmes symptômes et des localisations iden-

tiques , plaident en faveur de cette hypothèse .

La plupart des auteurs sont actuellement d'accord pour reconnaître cette influence héréditaire . Cette opinion se trouve consolidée par l'importance des facteurs raciaux : la prévalence chez les Noirs par rapport aux Blancs (37) , et la coïncidence chez les sujets Noirs porteurs d'une hémoglobino-pathie (15) .

Cette théorie génétique pourrait encore s'appuyer sur l'existence du désordre immunitaire mis en évidence par DADDI et GIALDONI-GRASSI (11) . Malheureusement comme le dit CHRETIEN (8) : " le problème actuel est de savoir s'il préexiste à l'éclosion de la sarcoïdose ou s'il n'est simplement que l'expression de son évolution et son simple témoin " .

Sans donner la solution de ce problème de nombreux auteurs attachent beaucoup d'importance à un possible terrain immunologique . C'est ainsi que :

- JACQUES (16) et KASS (18) suggèrent que la production de lésions granulomateuses est dûe à l'altération de la capacité de l'organisme à réagir vis à vis d'un stimulus antigénique .
- MERCHANT et UTZ (21) , à propos de deux cas de sarcoïdose familiale concluent à la possibilité d'un facteur héréditaire complexe agissant dans la pathogénie de la sarcoïdose , sans contester pour autant les facteurs épidémiologiques et géographiques déjà rappelés.
- GILG (14) , à propos de l'observation de jumeaux homozygotes , dit qu'il est peu probable que la sarcoïdose , considérée comme telle , puisse être héréditaire . Mais observée dans une même famille , et plus particulièrement chez des jumeaux présentant les mêmes symptômes et localisations , il s'agirait d'une prédisposition héréditaire qui entrainerait un type de réaction lorsque l'organisme est exposé à une agression extérieure .
- Nous approchons ici de l'hypothèse émise par AUMONT et CHEBAT (1) selon laquelle il existe un déterminisme génétique n'excluant pas l'hy-

pothèse de la contamination . En effet , il apparait très vraisemblable qu'il existe dans la sarcoïdose un trouble de la réponse immunologique à l'exposition d'un facteur d'environnement non identifié , certainement spécifique , agissant comme antigène .

La plupart des auteurs accorde donc une grande importance au désordre immunitaire caractéristique de la maladie de BESNIER-BOECK-SCHAUMANN. Ce désordre immunitaire serait très probablement d'ordre génétique et transmis de façon héréditaire .

Sur ce terrain ainsi prédisposé , l'intervention d'un facteur exogène spécifique agissant comme antigène provoquerait les déterminations anatomo-cliniques de la sarcoïdose .

Au terme de cette analyse , apparaissent deux points mal définis :

- d'une part , il n'a pas été mis en évidence de gène responsable des désordres immunitaires dont le substratum précis n'a d'ailleurs pas encore été inventorié .
- d'autre part le facteur exogène spécifique agissant comme antigène n'est pas défini .

Ces deux points constituent un champ de prospection susceptible d'aider à la compréhension générale de la maladie et surtout de sa pathogénie .

SYNDROME DE PFEIFFER - WEBER - CHRISTIAN

I) HISTORIQUE

En 1892 , PFEIFFER (60) décrit pour la première fois " une atrophie en foyers du tissu graisseux sous cutané ", que WEBER (67) dénomme en 1925 " panniculite nodulaire non suppurée ". CHRISTIAN (47) en précise la terminologie en y ajoutant en 1928 le terme " fébrile ".

C'est en 1936 que BRILL (45) utilise le premier la dénomination de " maladie de WEBER-CHRISTIAN " , omettant alors le rôle historique joué par l'observation princeps de PFEIFFER , et les travaux de GILCHRIST et KETRON (50) qui dès 1916 avaient montré le rôle des macrophages .

Si BERNER (41) rapporte dès 1908 une observation de cyto-stéato-nécrose sous cutanée au cours de l'évolution d'un néoplasme pancréatique , il faut attendre 1963 pour que MOORE (57) insiste sur les rapports qui existent entre la maladie de WEBER-CHRISTIAN et les affections pancréatiques . Dès lors on parlera de maladie de WEBER-CHRISTIAN ou de syndrome de WEBER-CHRISTIAN selon que l'affection apparaitra primitive idiopathique , ou secondaire à une origine pancréatique .

En France , les principaux travaux consacrés à cette affection sont le fait de LIEVRE (56) en 1964 et de GRACIANSKY (51) en 1965 .

II) FREQUENCE

Le syndrome de PFEIFFER-WEBER-CHRISTIAN est relativement rare puisque les statistiques les plus récentes ne font état que de 263 observations.

Toutefois , il faut remarquer que la meilleure connaissance de cette affection , tant sur le plan clinique qu'histopathologique , devrait accroître cette

fréquence apparente . C'est sans doute ce qui explique que parmi les 263 cas publiés , 80 seulement l'ont été avant 1955 (DAGNELIE (49)) et 183 entre 1955 et 1972 (BOUTILLIER (44)) .

III) CLINIQUE

La maladie de WEBER-CHRISTIAN , dont l'étiologie reste inconnue , ne reconnaît aucun terrain particulier . Toutefois , elle s'observe plus souvent chez la femme (4 femmes pour 1 homme) entre 30 et 50 ans .

Au contraire , la cyto-stéato-nécrose sous cutanée d'origine pancréatique qui caractérise le syndrome de WEBER-CHRISTIAN se rencontre plus souvent chez l'homme (78 % des cas pour BOUTILLIER (44)) , surtout entre 50 et 60 ans . Cette fréquence masculine rend compte de la répartition selon le sexe des pancréatopathies . La nature de l'affection pancréatique en cause est variable et se répartit de la façon suivante :

- pancréatite chronique	66 %
- néoplasme pancréatique	31 %
- faux kyste post-traumatique	3 %

A) SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE

1° Manifestations générales

Plus que par l'altération de l'état général avec amaigrissement souvent important , et asthénie intense , les manifestations générales sont marquées par la fièvre . Retrouvée dans 68 % des observations , celle ci avait déjà attiré l'attention de CHRISTIAN . D'intensité variable , souvent anarchique , elle accompagne très souvent les poussées évolutives et l'apparition de nouvelles localisations sous cutanées .

2° Manifestations cutanées

La maladie de WEBER-CHRISTIAN réalise " une panniculite nodulaire non suppurée , récidivante , fébrile " .

- les nodules hypodermiques rappellent par leur aspect ceux de l'érythème noueux . Légèrement en relief sous les téguments , ils sont recouverts d'une peau le plus souvent normale , parfois rouge voire lie de vin , ecchymotique et chaude . De forme arrondie , leur diamètre est variable allant de 0,5 cm à 4 cm . Leur palpation , douloureuse dans 50 % des cas , montre qu'ils sont enchassés en profondeur mais qu'ils restent mobiles par rapport aux plans superficiels dermo-épidermiques . De consistance ferme , ils peuvent se ramollir et devenir fluctuants surtout en leur centre . Lorsque ces nodules se fistulisent à la peau , ce qui est exceptionnel , ils produisent un liquide huileux , jaune paille , caractéristique , ou une substance pâteuse d'aspect crayeux ou brunâtre , stérile et inodore .

- la forme " pseudo-abcès " est inconnue dans le WEBER-CHRISTIAN idiopathique .

- l'évolution par poussées successives conduit à la juxtaposition d'éléments d'âge différent , si celles ci sont assez rapprochées . Les nodules s'effacent complètement en trois semaines , laissant parfois une cupule cicatricielle surtout lorsqu'il s'agit d'une maladie de WEBER-CHRISTIAN .

- parfois la confluence des nodules conduit à la formation de placards inflammatoires de la taille d'une paume de main , douloureux , siégeant surtout aux racines des membres et aux points de pression . Ils peuvent aussi s'ulcérer ou former de vastes décollements cutanés de pronostic grave .

- tous les territoires cutanés peuvent être atteints . Toutefois il existe certaines localisations préférentielles : c'est le cas des membres inférieurs et plus particulièrement des régions pré-tibiales et malléolaires . Aux membres supérieurs , les nodules prédominent aux extrémités distales : poignets et mains .

3° Manifestations articulaires

- Dans la maladie de WEBER-CHRISTIAN , elles se résument à de simples arthralgies . Par contre , dans les cyto-stéato-nécroses d'origine pancréatique , l'arthralgie fluxionnaire représente un des éléments du tableau clinique typique . Elle se retrouve dans 70 % des cas (53) .

- Selon CANIAC (46) on décrit trois formes articulaires :

- la forme arthralgique pure relativement rare .
- la forme mono-arthritique touchant électivement les articulations tibio-tarsiennes et la forme oligo-arthritique atteignant les articulations interphalangiennes .
- enfin , la polyarthrite fluxionnaire qui est la forme la plus fréquente . Elle atteint surtout les articulations tibio-tarsiennes et inter-métacarpo-phalangiennes qui sont le siège de phénomènes inflammatoires .

- Quel que soit le type , les manifestations évoluent spontanément vers la résolution en 10 à 15 jours , sans jamais s'accompagner de signes radiologiques .

4° Manifestations osseuses

- Asymptomatiques , elles étaient classiquement considérées comme rares avant les travaux de LIEVRE (56) .

Depuis des études systématiques ont montré qu'elles étaient présentes dans 66 % des cas . Si tous les os peuvent être atteints , le siège de prédilection des lésions se fait au niveau des épiphyses des os longs . Lorsque les os plats sont touchés , ce sont surtout les côtes qui le sont .

- Radiologiquement (66) , il s'agit d'une ostéoporose diffuse avec petites lacunes à contours parfaitement limités , siégeant dans la médullaire et atteignant la corticale qu'elles érodent progressivement .

Il peut s'agir de vastes plages d'ostéolyse à contours irrégu-

liers , déchiquetés. Elles sont dûes à la confluence des géodes .

La raréfaction périostée à proximité ou à distance des zones de raréfaction osseuse est inconstante .

5° Autres manifestations

- Tous les tissus pouvant être le siège d'une cyto-stéato-nécrose, on a pu décrire de nombreux symptômes :

- des Manifestations abdominales ,

liées à une atteinte pancréatique ou à une cyto-stéato-nécrose localisée au niveau du péritoine , de l'épiploon , du mésentère ou des tissus rétropéritonéaux . Une hépatomégalie ou une splénomégalie a été parfois observée .

- des Manifestations thoraciques ,

se traduisant soit par une médiastinite soit par un épanchement pleural , ou encore par une péricardite sèche ou liquidienne lorsque des lésions histologiques touchent les franges graisseuses épocardiques .

- des Manifestations nerveuses ,

se traduisant surtout par des troubles neuro-psychiques . Elles sont secondaires à des phénomènes de démyélinisation liée à la stéato-nécrose .

- enfin , des Manifestations vasculaires ,

ont été décrites au cours des syndromes de WEBER-CHRISTIAN. Elles prennent alors les caractères de thromboses artérielles ou veineuses .

B) LE SYNDROME BIOLOGIQUE

1° L'étude de l'héмограмme est variable

- En effet si l'éosinophilie est un caractère quasi constant , par con-

tre la formule leucocytaire dépend de la nature de l'affection . En effet , dans la maladie de WEBER-CHRISTIAN , DAGNELIE et TOURAINE (49) (65) ont montré qu'il existait dans 50 % des cas une leucopénie , alors que dans le syndrome de WEBER-CHRISTIAN secondaire à une affection pancréatique il est habituel d'observer une polynucléose neutrophile .

2° Il existe un syndrome inflammatoire biologique .

- Très fréquent au cours de toute panniculite nodulaire . L'augmentation importante de la vitesse de sédimentation en est peut être le témoin le plus fidèle .

3° Quant aux examens à visée pancréatique ,

ils ne mettent pas toujours en évidence des perturbations même au cours des syndromes de WEBER-CHRISTIAN .

L'élévation de l'amylasémie et de la lipasémie est insconsciente dans le temps , et si l'on veut saisir les pics , il faut savoir multiplier les dosages .

IV) ANATOMO-PATHOLOGIE DES LÉSIONS SOUS CUTANÉES

Sur ce plan également il existe des similitudes et des différences sensibles entre la maladie de WEBER-CHRISTIAN classique et la cyto-stéatonecrose d'origine pancréatique .

La description histologique de la maladie de WEBER-CHRISTIAN a été faite de façon rigoureuse : il s'agit d'une panniculite centro-lobulaire , respectant les travées inter-lobulaires , sans foyer ni nappe périvasculaire . Le granulome secondaire polymorphe est fait de polynucléaires , de lymphocytes , et d'histiocytes macrophages parfois multinucléés à cytoplasme spumeux . Il n'y a pas d'atteinte vasculaire , exceptionnellement peut se voir une endovascularite avec très discrète périvasculature , sans jamais de lésion de la média .

L'étude des observations françaises de maladie de WEBER-CHRISTIAN confirme l'absence des lésions vasculaires histologiques (53) .

- Dans les deux cas , il y a nécrose graisseuse et granulome lipophagique à cellules spumeuses .

La description de LECENE et MOULONGUET (54) s'applique ainsi aux deux cas .

- Lorsqu'il s'agit de cyto-stéato-nécrose sous cutanée , on assiste à une auto-digestion in vivo du tissu graisseux . La graisse neutre peut être transformée sur place , dans l'intérieur même de la cellule graisseuse , en acides gras et en savons sous l'effet de la lipase pancréatique .

C'est ainsi qu'ont pu être distinguées des lésions récentes et des lésions vieilles :

. dans les lésions récentes , le phénomène est identique à celui de la stéato-nécrose abdominale d'origine pancréatique : après fixation au formol et congélation , les grosses gouttes de graisse neutre se fragmentent en une série de gouttelettes attachées excentriquement à la paroi de l'ancienne cellule adipeuse . Sur les coupes à la paraffine, la saponification se manifeste par la disposition des cellules adipeuses et l'apparition de petites cellules en lunule , au protoplasme spongieux , qui sont des lipophages . Elles forment par endroit des cellules multinucléées , ébauches de cellules géantes . Les cloisons conjonctives inter-alvéolaires s'épaississent . Le remplacement de la cellule grasse par de petits macrophages spongieux est la transformation banale du tissu graisseux , dès qu'y survient n'importe quelle irritation .

. dans les lésions vieilles , les acides gras irritants provoquent une réaction inflammatoire de type giganto-cellu-

laire . Il se produit assez rapidement un afflux leucocytaire , puis apparaissent des macrophages multinucléés et parfois de véritables cellules géantes à corps étrangers qui enlèvent du foyer les derniers débris de corps gras liquide .

L'organisation fibreuse succède à ce stade , elle débute dans les fibroblastes et peut aboutir à la cicatrice fibreuse parfois rétractile .

Quelquefois , la lésion se calcifie de façon précoce , car il s'agit de savons calcaires non résorbables .

- La différence importante entre la maladie de WEBER-CHRISTIAN et la cyto-stéato-nécrose pancréatique est la présence dans cette dernière de lésions histologiques vasculaires assez fréquentes et d'importance pathogénique . Les lésions veineuses semblent plus fréquentes , il y a souvent une nécrose pariétale parfois limitée au tissu élastique ou musculaire . La thrombose vasculaire semble la règle , des suffusions hémorragiques peuvent se voir .

- Par ailleurs THOMAS (64) à la suite d'observations personnelles pense que la limitation des lésions à l'hypoderme n'est pas absolue et que le degré d'atteinte vasculaire , surtout , peut être variable tant d'un malade à l'autre que d'un élément à l'autre chez le même malade .

- Enfin il n'a jamais été retrouvé de cellules malignes au niveau des foyers de cyto-stéato-nécrose sous cutanée en cas de cancer du pancréas .

V) PHYSIOPATHOGENIE

L'analogie histologique des lésions de cyto-stéato-nécrose disséminée avec celles de la cyto-stéato-nécrose abdominale d'origine pancréatique permet de dire que ces manifestations ont une origine commune pancréatique .

Les preuves de cette origine ont été apportées au niveau des différentes localisations .

- Dans les nodules sous cutanés COHEN (48) et SZYMANSKI (63) retrouvent un taux élevé d'amylase (340 U.S.) et LEGER (55) montre une activité trypsinique .

- Dans le liquide de ponction articulaire , LIEVRE (56) trouve une activité lipasique de 4,3 U. CHERRY et GRANDALL . MOUCHET (58) constate une activité lipasique importante , une augmentation de l'amylase et une activité protéolytique .

- Dans le liquide de ponction pleurale , des taux élevés d'amylase ont été retrouvés par SWERDLOW (62) , SCHRIER (61) et LEBRUN (53) .

Bien que les activités enzymatiques ne soient pas constamment élevées dans toutes les observations recueillies , l'origine enzymatique n'est plus contestée . Dès lors se posent la question de la nature des enzymes responsables et celle de leur mode de transfert vers la périphérie .

Les enzymes responsables

La lipase qui représente l'enzyme lipolytique par excellence , pourrait être incriminée car son action pourrait suffire à expliquer la dégradation intra-cellulaire des graisses neutres et les aspects histologiques observés . Mais PANNA BOKE (59) montre chez le rat la nécessité d'une action conjuguée de différentes enzymes :

- l'injection dans le tissu graisseux d'extraits actifs de pancréas contenant lipase , amylase et trypsine , produit une nécrose graisseuse , alors que l'injection de trypsine cristalline est inactive , de même que l'injection de lipase seule ou de lipase additionnée de trypsine .
- l'injection de lécithinase (qui serait une production pancréatique)

provoque une nécrose modérée .

- enfin , l'injection d'amylase entraîne de petites zones de nécrose superficielle .

Il faut donc une action conjuguée de ces différentes enzymes pour obtenir la cyto-stéato-nécrose sous cutanée . L'action de la lipase étant un phénomène probablement tardif , les autres processus enzymatiques conduisent à la pénétration de la lipase dans le tissu adipeux .

D'autre part les travaux de RICH et DUFF ont montré que , chez le chien l'injection de trypsine seule (ou de suc pancréatique complet) provoque des lésions vasculaires spécifiques portant sur la média des vaisseaux , ayant pour résultat une nécrose totale ou partielle de la paroi des vaisseaux selon leur taille .

Le mécanisme d'action des enzymes

L'action locale du suc pancréatique s'expliquerait par une série d'actions secondaires spécifiques . Il y aurait attaque vasculaire par la trypsine puis effraction et cyto-stéato-nécrose sous la dépendance en particulier de la lipase activée par les enzymes pancréatiques ou tissulaires .

Cette explication fournie par AUGER (40) qui a le premier noté l'existence de lésions vasculaires est valable quand celles ci existent à l'examen histologique . Mais ces lésions vasculaires ne sont pas toujours retrouvées et de plus il peut y avoir inondation enzymatique sans stéato-nécrose .

Par ailleurs , la théorie des petits traumatismes locaux développée par JACKSON (52) n'est appréciable qu'au niveau de la peau où , il est vrai , les lésions sont localisées préférentiellement aux points de pression , mais comment expliquer les mêmes lésions au niveau des os ou de la plèvre par

exemple . On ne peut alors que regretter l'absence de biopsies cutanées dans de nombreux cas , car bien souvent la multiplication des coupes tissulaires à l'autopsie permet de retrouver la lésion vasculaire .

Le mode de transport des enzymes

La voie lymphatique joue certainement un rôle pour ce qui est des lésions péripancréatiques , rétropéritonéales et thoraciques , mais il ne peut s'agir que d'une voie intermédiaire vers les localisations périphériques et c'est ici qu'intervient le relais sanguin qui explique bien l'allure clinique " septicémique " de la maladie . La forme sous laquelle ces enzymes sont véhiculées reste encore mal définie ; de nombreuses hypothèses ont été émises sans véritable vérification . BLAUVELT (42) dans les pancréatiques soutient la théorie des embolies pancréatiques , lorsqu'il s'agit de cancer il n'est pas retrouvé de cellules métastatiques au niveau des lésions de nécrose graisseuse .

Enfin la théorie des enzymes libres a également été émise.

En conclusion , admettant l'origine enzymatique de la cyto-stéato-nécrose sous cutanée liée à une pancréatopathie , le premier stade en étant l'attaque vasculaire trypsique , il faut expliquer maintenant l'absence de cyto-stéato-nécrose dans de nombreuses pancréatopathies par la présence dans le sang d'inhibiteurs actifs vis à vis de la plupart des enzymes pancréatiques . Il faut alors admettre que la cyto-stéato-nécrose n'apparaît que lorsque le pouvoir inhibiteur du sang est insuffisant et les enzymes protéolytiques circulant incomplètement neutralisées . Les substances antitrypsiques restent actuellement hypothétiques comme le fait remarquer BOUSKELA (43) .

Ce paragraphe concernant la pathogénie ne serait pas complet si nous n'évoquions pas la théorie immunologique développée par BOUTILLIER (44) .

En effet depuis quelques années , de nombreux travaux ont recherché à mettre en évidence l'origine allergique au sens immunologique du terme du syndrome de WEBER-CHRISTIAN . Des arguments expérimentaux , cliniques et thérapeutiques viennent soutenir cette thèse . Il semble donc qu'une enquête immunologique complète , avec recherche des réactions d'hypersensibilité retardée aux divers antigènes microbiens , mérite d'être systématiquement réalisée dans tous les cas de syndrome de WEBER-CHRISTIAN . Ceci rapproche les syndromes de vascularite nodulaire , ce qui pourrait expliquer dans une certaine mesure l'intrication entre cyto-stéato-nécrose sous cutanée et vascularite nodulaire constatée dans certaines observations .

Enfin , la maladie de WEBER-CHRISTIAN classique n'a pas de mécanisme pathogénique défini , et son étiologie demeure le plus souvent inconnue . Il semble que des explorations pancréatiques systématiques pourraient apporter quelques éclaircissements sur ce problème .

CONCLUSIONS

Nous rapportons une observation de sarcoïdose familiale associée à une maladie de WEBER-CHRISTIAN . Ces deux affections ayant suscité de nombreux travaux et discussions , il nous a paru intéressant d'en discuter un rappel et de rechercher d'une part l'intérêt qu'apporte une forme familiale de sarcoïdose , et d'autre part l'association d'une maladie de WEBER-CHRISTIAN à une maladie de BESNIER-BOECK-SCHAUMANN .

1. L'intérêt de toute forme familiale de sarcoïdose est surtout étiopathogénique .

Il apparaît ainsi que la sarcoïdose est due d'une part à l'existence d'un désordre immunitaire , très probablement d'ordre génétique , et d'autre part à l'intervention d'un facteur exogène spécifique agissant comme antigène , déterminant alors les manifestations anatomo-cliniques de l'affection .

Cette hypothèse séduisante , sera confirmée lorsque le substratum des désordres immunitaires et le facteur exogène , seront définis . Ces deux points constituant un champ de prospection susceptible d'aider à la compréhension générale de la maladie et surtout de sa pathogénie .

2. L'association de la maladie de BESNIER-BOECK-SCHAUMANN à un syndrome de WEBER-CHRISTIAN apparaît dans notre observation , comme une association purement morbide . En effet , il n'existe pratiquement pas d'atteinte biologique pancréatique .

Il est cependant rapporté qu'une atteinte pancréatique bien que rare , peut exister au cours d'une sarcoïdose . Connaissant l'origine pancréatique fréquente du syndrome de WEBER-CHRISTIAN , il n'est pas exclu de penser qu'il s'agit de la traduction clinique d'une atteinte pan-

créatique sarcoïdique latente . Le syndrome de WEBER-CHRISTIAN pouvant précéder de quelques mois l'atteinte pancréatique .

Il aurait alors été intéressant , lors de la laparotomie de pratiquer une biopsie du pancréas . Cependant il n'est pas certain que des lésions eussent été retrouvées , et seules des coupes en série auraient permis d'apporter une réponse à notre question .

BIBLIOGRAPHIE

MALADIE DE BESNIER-BOECK-SCHAUMANN

1. AUMONT M.C., CHEBAT J.
Sarcoïdose familiale , considérations pathogéniques .
Immex , Mars 1973 , 339-343
2. BAER R.B.
La sarcoïdose familiale.
Arch. Int. Med. 1960 , 105 , (I) , 60-68
3. BATTESTI J.P.
Localisations autres que pulmonaires et cutanées de la sarcoïdose.
Rev. Prat. 1969 , XIX , (25) , 3603-3617
4. BAUER H.J., LOFGREN S.
Acta. Med. Scand. 1964 , 176 , suppl. 525, 103
5. BELL N.H., GILL J.R., BARTTER F.C.
On the anormal calcium absorption in sarcoïdosis. Evidence for
increased to sensitivity to Vit. D.
Amer. J. Med. 1964 , 34 , 500
6. CHRETIEN J.
Les maladies pulmonaires provoquées par l'inhalation d'antigènes
organiques acquis .
Med. Récentes. Expansion édit. I vol. 1969 , 103-130
7. CHRETIEN J.
Panorama des manifestations de la sarcoïdose .
Vie Med. 1967 , 48 , (déc:E) , 1711-1730

8. CHRETIEN J.
 La sarcoïdose : bases anatomo-pathologiques , conceptions noso-
 logiques et pathogéniques .
 Rev. Prat. 1969 , XIX , (25) , 3530-3545

9. COURY Ch. , CHOUBRAC P. , GALLOUEDEC Ch.
 Les splénomégalias sarcoïdiques.
 Sem. Thér. 1964 , n° hors série : 42

10. CUMMINGS M.M. , DUNNER E. , WILLIAMS J.H.
 Epidemiologic and clinical observations in sarcoïdoses.
 Ann. Int. Med. 1959 , 50 , 879-90

11. DADDI G.
 Immunologie de la sarcoïdose.
 Poumon-Coeur , 1968 , 24 , 327 , 37

12. DENT C.E. , WATSON L.
 Hyperparathyroïdism ans sarcoïdosis.
 Brit. Med. J. , 1966 , 1 , 646

13. DUPERRAT B.
 La maladie de B.B.S. vue par le Dermatologue .
 Rev. Prat. 1969 , XIX , 25 , 3569-3583.

14. GILG I.
 Boeck's sarcoïd in identical twins.
 Acta Derm. Venereol. 1952 , 32 , suppl.29 , 108-115

15. HIRSCHMAN R.J. , JONES (Carol. J)
 Hemoglobin studies in sarcoïdoses .
 Ann. Int. Med. 1965 , 1 , 129-132

16. JACQUES W.E.

Sarcoïdosis : a review and a proposed etiologic concept.
A.M.A. Arch. Path. 1952 , 53 , 558

17. JAMES D.G.

Epidemiology and management of sarcoïdosis .
Practitioner , 1969 , 202 , (1211), 624-631

18. KASS I., JACKSON A., SLAVIN M.

Sarcoïdosis : a hypersensitivity disease. Discussion of 3 cases.
J. Allergy , 1953 , 25 , (453)

19. LOFGREN S. , LUNDBECK H.

Isolation of a virus from six cases of sarcoïdosis .
Acta. Med. Scand. 1950 , 58 , 71-75

20. MAYOCK R.L., BERTRAND P., MORRISON C.E., SCOTT J.H.

Manifestations of sarcoïdosis. Analyses of 145 patients , with a
review of nine series selected from the literature .
Amer. J. Med. 1963 , 35 , 67

21. MERCHANT R.K. , UTZ J.P.

Familial sarcoïdosis. A report of 2 cases .
Arch. Int. Med. Juillet 1960, 106, (1), 64-69

22. MORIN M., RAIN P.

Maladie de B.B.S. - Fréquence , évolution , pronostic , traitement.
Rev. Prat. 1969 , XIX , (25), 3619-3636

23. NICK J., CONTAMIN F., NICOLLE M.H. , MIGNOT B.

Sarcoïdose musculaire .
Vie Med. 1971 , 18 , 2287-2290

24. PLUMMER , SYMMERS , WINNER

Sarcoïdosis in identical twins with torulosis as a complication in 1 case.

Brit. Med. J. 1957 , 5045 , 599-603

25. PROCEEDINGS OF THE IIIrd INTERNATIONAL CONFERENCE ON SARCOIDOSIS - STOCKHOLM , septembre 1963

Acta Med. Scand. 1964 , suppl. 425 , 1 vol.

26. RAPPORTS DE LA IVème CONFERENCE INTERNATIONALE SUR LA SARCOIDOSE - PARIS , septembre 1966 , sous la direction de TURIAF J. et CHABOT J.

Masson édit. 1967 , 1 vol.

27. SCADDING J.G.

Sarcoïdosis.

London , Eyre and Spottistwoode pub. 1967 , 1 vol.

28. SELLEI J., BERGER M.

Sarcoïd tumors in a family : sarcoïd (Joseph) and lupoïd allergic reaction .

Arch. F. Derm. U. Syph. 1926 , 150 , 47

29. SHARMA , JOHNSON , BALCHUM

Familial sarcoïdosis. Report of four siblings with acute sarcoïdosis

Amer. Rev. Resp. Dis. 1971 , 104 , 255

30. SILTZBACH L.E.

Etiology of sarcoïdosis.

Practitioner , 1969 , 202 , (1211) , 613-618

31. SILTZBACH L.E.

Sarcoïdosis mycobacteria.

Amer. Rev. Resp. Dis. 1968 , 97 , 1-8

24. PLUMMER, SYMMERS, WINNER
Sarcoïdose in identical twins with torulosis as a complication in
Brit. Med. J. 1957, 5045, 599-603
25. PROCEEDINGS OF THE 11th INTERNATIONAL CONFERENCE ON
SARCOIDOSIS - STOCKHOLM, septembre 1963
Acta Med. Scand. 1964, suppl. 425
26. RAPPORTS DE LA 11ème CONFÉRENCE INTERNATIONALE
SARCOIDOSE - PARIS, septembre 1963, sous la direction de TULLIE
J. et CHABOT J.
27. SCADDING J.G.
Sarcoïdose.
London, Eyre and Spottiswoode, 1963
28. SELLE J., BERGER M.
Sarcoïd tumors in a family: sarcoïd (Joseph) and lupoid allergic
Brit. Med. J. 1963, 5045, 599-603
29. SHARMA, JOHNSON, BALCHUM
Familial sarcoïdose. Report of four siblings with acute sarcoïdosis
Brit. Med. J. 1963, 5045, 599-603
30. STULTZMAN
Etiology of sarcoïdosis.
Practitioner, 1966, 205, (1511), 1512-1516
31. STULTZMAN
Sarcoïdisme mycétien.
Ann. Hyg. Pub. Méd. 1966, 205, (1511), 1512-1516

32. SILTZBACH L.E. , TEIRSTEIN A.S.
Acta Med. Scand. 1964 , 176 , suppl. 425 , 230
33. SILTZBACH L.E.
Aspects cliniques et expérimentaux du test de KVEIM dans la sarcoïdose .
Poumon-Coeur , 1967 , 5 , 499
34. TERRIS M. , SHAVES A.D.
An epidemiologic study of sarcoïdosis .
Amer. Rev. Resp. Dis. 1966 , 94 , 50-55
35. TURIAF J.
Méthodes et examens de laboratoire pour le diagnostic de la sarcoïdose .
Rev. Prat. 1969 , XIX , 25 , 3549
36. TURIAF J.
Données des épreuves allergo-immunologiques au cours de la sarcoïdose .
Med. Hyg. 1968 , 26 , 41-44
37. TURIAF J. , BATTESTI J.P. , MENAULT
La sarcoïdose des sujets natifs des Antilles françaises .
Pres. Med. 1970 , 78 , (22) , 1003-1008
38. TURIAF J. , BRUN J.
Quelle place accorder à la tuberculose dans l'étiologie de la sarcoïdose ?
Rev. Tuberc. (PARIS) , 1955 , 19 , 487-511
39. YAMAMATO
Sarcoïdosis in two sisters .
Japan J. Chest. Dis. 1970 , 29 , 454

SYNDROME DE PFEIFFER-WEBER-CHRISTIAN

40. AUGER C.

Acinous cell carcinoma of the pancreas with extensive fat necrosis.
Arch. of Path. 1947 , 43 , 400-405

41. BERNER O.

Relapsing febrile nodular panniculitis (WEBER-CHRISTIAN disease)
Review of the literature and report of a case .
Arch. of Derm. and Syph. 1949 , 60 , 570-596

42. BLAUVELT H.

A case of acute pancreatitis with subcutaneous fat necrosis.
Brit. J. of Surg. 1946 , 34 , 207-208

43. BOUSKELA Ph.

Les cyto-stéato-nécroses sous cutanées et les modifications vas-
culo-sanguines au cours des affections pancréatiques.
Thèse PARIS 1959 , n° 843 , 48 p.

44. BOUTILLIER C.

Le syndrome de PFEIFFER-WEBER-CHRISTIAN , ses relations avec
les pancréatopathies .
Thèse AMIENS 1972 .

45. BRILL I.

CHRISTIAN birthday volume.
Vol. BALTIMORE , WAVERLY , Press. 1936

46. CANIAC J.

Stéato-nécroses systématiques d'origine pancréatique, à pro-
pos d'une nouvelle observation .
Thèse TOULOUSE 1969 , n° 10

47. CHRISTIAN H.A.

Relapsing febrile nodular , non suppurative panniculitis.
Arch. Int. Med. 1928 , 42 , 338-351

48. COHEN D.

Subcutaneous fat necrosis and polyarthrititis in a patient with pancreatitis .
A.M.A. Arch. Derm. Syph. 1959 , 80 , 602-603

49. DAGNELIE J.

Contribution clinique , histo-pathologique et bibliographique à l'étude du syndrome de WEBER-CHRISTIAN .
Acta Clin. Belgica , 1955 , 10 , 313-334

50. GILCHRIST T.C. , KELTRON L.M.

A unic case of atrophy of the fatty lager of the skin preceded by the ingestion of the fat by large , phagocytic cells macrophages.
Bull. Johns Hopkins Hosp. 1916 , 27 , 291-294

51. GRACIANSKY P. de , PARAF A. , RAUTUREAU J.

Panniculite nodulaire aiguë , fébrile , récidivante au cours d'un cancer acineux du pancréas. Le problème de la maladie de WEBER-CHRISTIAN .
Bull. Soc. Med. Hosp. PARIS , 1965 , 116 , 261-282

52. JACKSON S.J. , SAUIDGE R.S. , STEIN L. , VARLEY H.

Carcinoma of the pancreas associated with fat necrosis.
Lancet 15 nov. 1952 , 962-967

53. LEBRUN J.A.

Le syndrome de WEBER-CHRISTIAN d'origine pancréatique. Revue générale à propos de deux cas .
Thèse PARIS , 1971

47. CHRISTIAN H.A.
Relapsing febrile nodular, non suppurative panniculitis.
Arch. Int. Med. 1958, 42, 338-351

48. COHEN D.
Subcutaneous fat necrosis and polyarthritits in a patient with pan-
creatitis.
A.M.A. Arch. Derm. Syph. 1959, 80, 602-603

49. DACHELLE J.
Contribution clinique, histo-pathologique et biologique de l'hyper-
lipémie du syndrome de WEBER-CHRISTIAN.
Acta Clin. Belgica, 1955, 10, 313-333

50. GILCHRIST T.O., KELTON L.M.
A unic case of atrophy of the fatty layer of the skin preceded by
the ingestion of the fat by larvae, phagocytic cells macrophages.
Bull. Johns Hopkins Hosp. 1916, 27, 291-294

51. GRACIANSKY P. de, PARAF A., RAUTURBAU J.
Panniculite nodulaire aiguë, fébrile, récidivante au cours d'un
cancer acineux du pancréas. Le problème de la maladie de WEBER-
CHRISTIAN.
Bull. Soc. Med. Hosp. PARIS, 1966, 116, 261-282

52. JACKSON S.J., SAUDIGER R.S., STEIN L., VABLEY R.
Garcinoma of the pancreas associated with fat necrosis.
Lancet 15 nov. 1952, 982-987

53. LE SYNDROME DE WEBER-CHRISTIAN d'origine pancréatique. Prése-
nce d'un type général à propos de deux cas.

54. LECENE P. , MOULONGUET P. .
La cyto-stéato-nécrose ou saponification intra-cellulaire du tissu
cellulo-adipeux sous cutané .
Am.d'Ana-Path. 1952 , 2 , 193-214
55. LEGER L. , MORIN M. , FABIANI P. .
Nécrose sous cutanée périphérique et toxémie pancréatique .
Pres. Med. 1966 , 74 , 1403-1408
56. LIEVRE J.A. , MAY V. , BENICHOU C. .
Stéato-nécrose disséminée , ostéolyse stéto-nécrotique et cancer
du pancréas . Discussion du syndrome de WEBER-CHRISTIAN .
Bul. Mem. Soc. Med. Hosp. PARIS , 1964 , 115 , 755-771
57. MOORE S. .
The relation of pancreatis disease to WEBER-CHRISTIAN disease.
Canada. Med. Ass. J. 1963 , 88 , 1237-1241
58. MOUCHET A. , MORIN M. , PEROL R. .
A propos de deux observations associant une pancréatite aux lésions
de panniculite nodulaire du syndrome de WEBER-CHRISTIAN .
Mem. Acad. Chir. 1966 , 92 , 82-90
59. PANNABOKE R.G. .
An experimental study of fat necrosis.
J.Path. Bact. 1958 , 75 , 319-331
60. PFEIFFER V. .
Über einen Fall von Herweiser Atrophie des subkutanen Fettgewebs.
Deutsch. Arch. Klin. Med. 1892 , 50 , 438-449
61. SCHRIER R.W. , MELMON K.L. , FENSTER L.F. .
Subcutaneous nodular fat necrosis in pancreatitis.
Arch. Int. Med. Dec.1964 , Vol. 116

62. SWERDLOW A.B. , BERMAN M.É. , GIBBEL M.I. , VALAITIS J.
Subcutaneous fat necrosis associated with acute pancreatitis.
JAMA 1960 , 173 , 765-769
63. SZYMANSKI F.J. , BLEUFARD S.M.
Nodular fat necrosis ans pancreatic disease.
Arch. Derm. Syph. 1961 , 83 , 224-229
64. THOMAS M. , MAITROT B. , JULIEN C.

Syndrome de WEBER-CHRISTIAN et pancréatopathies .
R.M.F. 1970 , 45 , 153-164.
65. TOURAINE R.

Panniculite nodulaire récidivante fébrile (maladie de WEBER-CHRISTIAN) .
Cahier R.M.F. 1964 , 137 , 134
66. WATERS J. , KEMPH F. , TEMPE J.

Lésions osseuses au cours des pancréatites aiguës.
J. Radiol. Electr. Med. Nucl. 1965 , 46 , 55-57
67. WEBER F.P.

A case relapsing non suppurative panniculitit showing phagocytosis
of subcutaneous fat cells by macrophages.
Brit. J. Derm. Syph. 1925 , 37 , 273-311
-

